

⑫ 公表特許公報 (A)

平5-505172

⑬ 公表 平成5年(1993)8月5日

⑭ Int. Cl.³
C 07 D 211/22
A 61 K 31/445
31/47

識別記号
AAN
AAB

庁内整理番号
9165-4C
7252-4C
7252-4C※

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門 (区分) 3 (2)

(全 32 頁)

⑮ 発明の名称 抗精神病剤の1-シクロアルキルピペリジン類

⑯ 特 願 平2-512752

⑰ 出 願 平2(1990)8月30日

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)3月6日

⑲ 国際出願 PCT/US90/04850

⑳ 国際公開番号 WO91/03243

㉑ 国際公開日 平3(1991)3月21日

優先権主張 ㉒ 1989年9月8日 ㉓ 米国 (U S) ㉔ 404,813

㉕ 発 明 者 ケイン, ゲーリー・エイボン アメリカ合衆国デラウェア州 19720, ニューカッスル, フリーダ
ムトレイル80

㉖ 出 願 人 ザ・デュボン・メルク・フアー アメリカ合衆国デラウェア州19898, ウイルミントン, パーレーミ
マシユウティカル・カンパニー ルブラザ, ビルディング 25

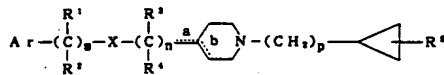
㉗ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

㉘ 指 定 国 AT (広域特許), AU, BE (広域特許), CA, CH (広域特許), DE (広域特許), DK (広域特許), ES (広域
特許), FI, FR (広域特許), GB (広域特許), HU, IT (広域特許), JP, KR, LU (広域特許), NL (広
域特許), NO, SE (広域特許), SU

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1) 下記の式



を有する化合物またはその製薬的に許容しうる塩。上
記式中、

m は 0 ~ 3 であり；

n は 0 ~ 3 であり；

但し m および n が両方とも 0 であることはない；

p は 0 ~ 3 であり；

X は O、S、SO、SO₂、NR³、CR³R³、 $\text{C}=\text{O}$ または CHOH で
あり；

R¹、R² および R³ は独立して H、1 ~ 5 個の炭素原子を
有するアルキル、ハロゲン、NR³R³、OH、CO₂H、
2 ~ 6 個の炭素原子を有するカルボアルコキシ、CN、
Ar¹、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルコキシまた
は 1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルキルチオであ
り；

R¹、R² および R³ は独立して H、1 ~ 5 個の炭素原子を
有するアルキル、2 ~ 6 個の炭素原子を有するカル
ボアルコキシ、CN、1 ~ 5 個の炭素原子を有するア
ルコキシまたは Ar¹ であり；

但し R¹、R²、R³ および R³ は、X が O、S、SO、SO₂ ま

たは NR³ である場合には、1 ~ 5 個の炭素原子を有
するアルコキシ、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアル
キルチオ、NR³R³ または OH ではない；

R³ は H、アルキル、ハロゲン、OH またはアルケニルで
あり；

R³ は H、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルキルまたは
Ar¹ であり；

Ar および Ar¹ は独立して、場合により 1 ~ 3 個の
炭素原子を有するアルキル、1 ~ 3 個の炭素原子を
有するアルコキシ、1 ~ 3 個の炭素原子および 1 ~
7 個のハロゲン原子を有するハロアルキル、SH、1
~ 3 個の炭素原子を有する S(O)、アルケル (ここで
t は 1、2 または 3 である)、2 ~ 6 個の炭素原子
を有するジアルキルアミノ、ハロゲン、OH、1 ~ 3
個の炭素原子を有するアルキルアミノ、NH₂、CN、
NO₂、SO₂H、テトラゾール、CO₂H、2 ~ 6 個の炭素
原子を有するカルボアルコキシ、CONH₂、SO₂NH₂、
COR³、CONR³R³、SO₂NR³R³、Ar²、OAr² または
SAr² で置換されたナフテル、ピリジル、ピリミジル、
インドリル、キノリニル、イソキノリニルまたはフ
ェニルであり；

Ar² は場合により 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキ
ル、1 ~ 3 個の炭素原子および 1 ~ 7 個のハロゲン
原子を有するハロアルキル、1 ~ 3 個の炭素原子を
有するアルコキシ、ハロゲンまたは 1 ~ 3 個の炭素

原子を有するアルキル基で置換されたナフチルまたはフェニルであり；

R^0 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ および $R^{1''}$ は独立してH、1～5個の炭素原子を有するアルキルまたはフェニルであるか、または $R^{1'}$ および $R^{1''}$ は一緒になって3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を示すか、または $R^{1'}$ および $R^{1''}$ は一緒になって3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を示し；そして

aまたはbは二重結合または単結合であるが、但し両者が二重結合であることはない。

- 2) XがCO、OまたはCHOHである請求項1記載の化合物。
- 3) mが0である請求項1記載の化合物。
- 4) nおよびpがそれぞれ1である請求項1記載の化合物。
- 5) $R^2 \sim R^3$ がHである請求項1記載の化合物。
- 6) Arが場合によりハロゲン、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 または別のフェニル基で置換されたフェニルである請求項1記載の化合物。
- 7) XがCO、O、CHOHであり；mが0であり；nおよびpがそれぞれ1であり； $R^2 \sim R^3$ がHであり；そしてArが場合によりハロゲン、 OCH_3 、 NH_2 、 NO_2 または別のフェニル基で置換されたフェニルである請求項1記載の化合物。
- 8) XがCOである請求項7記載の化合物。

フェノキシメチル) ビペリジン、塩酸塩である請求項1記載の化合物。

- 19) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-クロロフェノキシメチル) ビペリジンである請求項1記載の化合物。
- 20) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-クロロフェノキシメチル) ビペリジン、塩酸塩である請求項1記載の化合物。
- 21) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-ニトロフェノキシメチル) ビペリジンである請求項1記載の化合物。
- 22) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-ビフェニル)-2'-オキシエチル) ビペリジンである請求項1記載の化合物。
- 23) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-ビフェニル)-2'-オキシエチル) ビペリジン、臭化水素酸塩である請求項1記載の化合物。
- 24) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項1記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 25) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項2記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 26) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項3記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 27) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項4記載の化合物を含有する医薬組成物。

9) Arが4-フルオロフェニルである請求項7記載の化合物。

- 10) XがCOであり；nおよびpがそれぞれ1であり； R^2 、 R^3 および R^4 がHであり；そしてArが4-フルオロフェニルである請求項7記載の化合物。
- 11) XがOである請求項7記載の化合物。
- 12) XがOであり；mが0であり；nおよびpがそれぞれ1であり； R^2 、 R^3 および R^4 がHであり；そしてArが4-フルオロフェニルである請求項7記載の化合物。
- 13) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキシエチル) ビペリジンである請求項1記載の化合物。
- 14) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキシエチル) ビペリジン、臭化水素酸塩である請求項1記載の化合物。
- 15) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-クロロフェニル)-2'-オキシエチル) ビペリジンである請求項1記載の化合物。
- 16) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-クロロフェニル)-2'-オキシエチル) ビペリジン、臭化水素酸塩である請求項1記載の化合物。
- 17) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル) ビペリジンである請求項1記載の化合物。
- 18) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロ

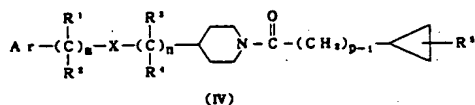
28) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項5記載の化合物を含有する医薬組成物。

- 29) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項6記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 30) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項7記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 31) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項8記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 32) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項9記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 33) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項10記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 34) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項11記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 35) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項12記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 36) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項13記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 37) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項14記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 38) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項15記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 39) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量の請求項16記載の化合物を含有する医薬組成物。
- 40) 製薬的に許容しうる担体および抗精神病に有効な量

たは運動異常症の治療法。

69) 哺乳動物に抗精神病または抗運動異常症に有効な量の請求項23記載の化合物を投与することからなる、該動物における生理学的または薬物惹起による精神病または運動異常症の治療法。

70) 下記の式



を有する化合物。上記式中、

mは0～3であり；

nは0～3であり；

但しmおよびnが両方とも0であることはない；

pは1～3であり；

XはO、S、NR²であり；

ArおよびAr¹は独立して、場合により1～3個の炭素原子を有するアルキル、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ、1～3個の炭素原子および1～7個のハロゲン原子を有するハロアルキル、1～3個の炭素原子を有するS(O)_tアルキル（ここでtは1、2または3である）、2～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、ハロゲン、1～3個の炭素原子を有するアルキルアミノ、CN、NO₂、2～6個の炭素原子を有するカルボアルコキシ、COR³、

CONR¹R²、SO₂NR¹、Ar¹、OAr¹またはSAr¹で置換されたナフチル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニルまたはフェニルであり；

Ar²は場合により1～3個の炭素原子を有するアルキル、1～3個の炭素原子および1～7個のハロゲン原子を有するハロアルキル、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ、ハロゲンまたは1～3個の炭素原子を有するアルキルチオで置換されたナフチルまたはフェニルであり；

R¹～R⁴およびR⁵は独立してH、1～5個の炭素原子を有するアルキルまたはAr¹であり；

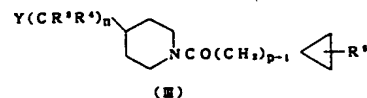
R⁶はH、アルキル、ハロゲン、OHまたはアルケニルであり；そして

R⁷、R⁸およびR⁹は独立してH、1～5個の炭素原子を有するアルキルまたはフェニルであるか、またはR⁷とR⁸は一緒になって3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を示す。

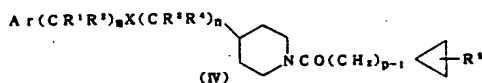
71) 式



（ここでXはO、S、NR²またはCH₂であり、mは1～3としてCR¹R²はCOである）の化合物を塩基および不活性溶媒の存在下において式



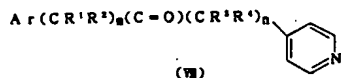
（ここでYはハライド、アリアルスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ハロアルキルスルホニルオキシまたはアシルオキシである）の化合物と反応させて式



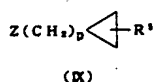
の化合物を得ることからなる上記式(IV)の化合物の製造方法。

72) 請求項71の方法によって製造された式(IV)の化合物を不活性溶媒中において還元剤で還元することからなる式(I)（式中XはO、S、CHOHまたはNR²である）の化合物の製造方法。

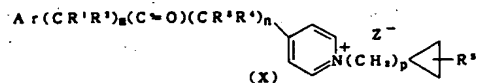
73) (a) 式



の化合物を式

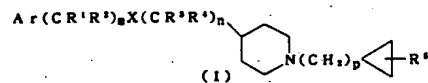


（ここでZはハロゲン、アリアルスルホニルオキシまたはハロアルキルスルホニルオキシである）のアルキル化剤で処理して式



の化合物を形成させ次いで

(b) 得られた式(X)の化合物を還元して式



の化合物を得ることからなる式(I)（ここでXはCOまたはCHOHである）の化合物の製造方法。

発明の名称

抗精神病剤の1-シクロアルキルピペリジン類

関連出願

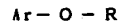
本出願は本出願人に係る1989年9月8日付の米国特許出願第07/404,813号の一部継続出願である。

発明の分野

本発明は新規なシクロアルキルピペリジン化合物、それらを含む医薬組成物並びに生理学的または薬物反応による精神病の治療用および抗運動異常症剤 (anti-dyskinetic agent) としての該化合物の使用方法に関する。

発明の背景

米国特許第4,225,608号 (Uhl氏等) には式



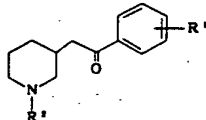
で表されるフェノキシアルキルアミン類が開示されている。上記式中、

ArはF、Cl、Br、それぞれ1～4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ、3～6個の炭素原子を有するシクロアルコキシ、CF₃、CN、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ、SCF₃、OHまたは1～10個の炭素原子を有するアルカノイルオキシからなる群より選択される置換基1個または2個の場合により置換されたフェニルであり；

ルキル、アリーールアルケニル、アリーールアルコキシ、アリーールオキシアルキル、2-ハロフェノチアジニル(10)-プロピル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ(b,f)アゼピン-5-イル-プロピルまたは3-ハロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ(b,f)アゼピニルプロピルである。

該化合物は向精神作用を示すので製剤として有用であると記載されている。しかし実際には有用性は何ら詳記されていない。

Nagai氏等 (Dainippon) は式



で表される向精神化合物を記載している。上記式中

R¹はH、ClまたはFであり；そして

R²はアルキル、アルケニル、ベンジル、フェニル、ヒドロキシエチル、シクロプロピルメチルまたは置換フェニルアルキルである。

Chemical Pharmaceutical Bulletin 25(8)1911-1922 (1979)を参照されたい。

日本国特許第48-40779号および上記のChemical Pharmaceutical Bulletinに記載の3-異性体は本発明化合物が証明するシグマレセプター選択性 (sigma-receptor

Rは(1-R¹-2-ビ()ル)-CH₂-CH(R²)-、(1-R¹-2-ビペリジル)-CH₂-CH(R²)-または1-R¹-3-Z-4-ヘキサヒドロアゼピニルであり；

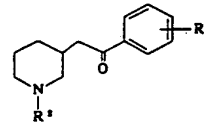
R¹はH、それぞれ4個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル、シクロプロピルメチルまたはベンジルであり；

R²はH、1～4個の炭素原子を有するアルキルまたはフェニルであり；そして

Zは1～4個の炭素原子を有するアルキルである、が但しRが2-(1-メチル-2-ビペリジル)-エチルでない場合のみArはp-フルオロフェニルである。

該フェノキシアルキルアミン化合物は抗うつ活性を有する。

日本国特許第48-40779号 (Dainippon) には式



で表される化合物の製造方法が記載されている。上記式中、

R¹はH、ハロゲン、アルキル、アルコキシまたはトリハロメチルであり；そして

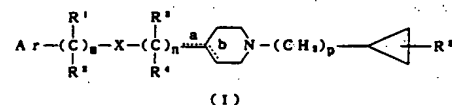
R²はアルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジメチルアミノアルキル、アラ

selectivity)を示さない。本発明化合物を従来技術の化合物よりも有利ならしめているのは、本発明化合物が有している該シグマレセプター選択性である。伝統的には、抗精神病剤は強力なドーパミンレセプターアンタゴニストである。例えば、フェノチアジン類例えばクロルプロマジンおよび大抵のブチロフェノン類例えばハロペリドールは強力なドーパミンレセプターアンタゴニストである。これらのドーパミンレセプターアンタゴニストは、多投与量では副作用特にパーキンソン様運動作用または離体外路副作用 (EPS)、および運動異常症例えば運動性運動異常症の高発生率に関与する。これら副作用の多くは、ドーパミンレセプターアンタゴニスト剤投与の中止後でさえも可逆的ではない。

本発明は本技術分野で知られた伝統的なドーパミンレセプター遮断剤よりもむしろ選択的シグマレセプターアンタゴニストである抗精神病剤に関する。すなわち本発明化合物はドーパミンアンタゴニスト抗精神病剤と関連する代表的な運動疾患副作用の可能性が少なく、しかも同時にそれらは攻撃的行動に拮抗しかつ幻覚誘発薬反応の行動に拮抗する能力を維持している。

発明の要旨

本発明の抗精神病化合物は下記の式



で表されるシクロアルキルピリジン類またはその製造的に許容しうる塩である。上記式(1)において、

mは0～3であり；

nは0～3であり；

但しmおよびnが両方とも0であることはない；

pは0～3であり；

XはO、S、SO、SO₂、NR¹、CR¹R²、 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ またはCHOHであり；

R¹、R²およびR³は独立してH、1～5個の炭素原子を有するアルキル、ハロゲン、NR¹R²、OH、CO₂H、2～6個の炭素原子を有するカルボアルコキシ、CN、Ar¹、1～5個の炭素原子を有するアルコキシまたは1～5個の炭素原子を有するアルキルチオであり；

R¹、R²およびR³は独立してH、1～5個の炭素原子を有するアルキル、2～6個の炭素原子を有するカルボアルコキシ、CN、1～5個の炭素原子を有するアルコキシまたはAr¹であり；

但しR¹、R²、R³およびR⁴は、XがO、S、SO、SO₂またはNR¹である場合には、1～5個の炭素原子を有するアルコキシ、1～5個の炭素原子を有するアルキルチオ、NR¹R²またはOHではない；

R⁴はH、アルキル、ハロゲン、OHまたはアルケニルであり；

R⁵はH、1～5個の炭素原子を有するアルキルまたはAr¹であり；

aまたはbは二重結合または単結合であるが、但し両者が二重結合であることはない。

本発明の好ましい化合物は式(1)において、Xが $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ 、CHOHまたはOであり；そして／またはmが0であり；そして／またはnおよびpが1であり；そして／またはR¹～R⁵がHであり；そして／またはArが場合によりハロゲン、OCH₃、NH₂、NO₂または別のフェニル基で置換されたフェニルである化合物である。

特に好ましい本発明化合物は下記のとおりである。

- a) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン
- b) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン、臭化水素酸塩
- c) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-クロロフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン
- d) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-クロロフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン、臭化水素酸塩
- e) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン
- f) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン、塩酸塩
- g) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-クロロフェノキシメチル)ピペリジン

ArおよびAr¹は独立して、場合により1～3個の炭素原子を有するアルキル、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ、1～3個の炭素原子および1～7個のハロゲン原子を有するハロアルキル、SR、1～3個の炭素原子を有するS(O)、アルキル(ここでtは1、2または3である)、2～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、ハロゲン、OH、1～3個の炭素原子を有するアルキルアミノ、NH₂、CN、NO₂、SO₂H、テトラゾール、CO₂H、2～6個の炭素原子を有するカルボアルコキシ、CONH₂、SO₂NH₂、COR³、CONR¹R²、SO₂NR¹R²、Ar²、OAr²またはSAr²で置換されたナフチル、ピリジル、ピリミジル、インドリル、キノリニル、イソキノリニルまたはフェニルであり；

Ar¹は場合により1～3個の炭素原子を有するアルキル、1～3個の炭素原子および1～7個のハロゲン原子を有するハロアルキル、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ、ハロゲンまたは1～3個の炭素原子を有するアルキルチオで置換されたナフチルまたはフェニルであり；

R¹、R²、R¹¹、R¹²およびR¹³は独立してH、1～5個の炭素原子を有するアルキルまたはフェニルであるか、またはR¹およびR¹¹は一緒になって3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を示すか、またはR¹²およびR¹³は一緒になって3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を示し；そして

h) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-クロロフェノキシメチル)ピペリジン、塩酸塩

i) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-ニトロフェノキシメチル)ピペリジン

j) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-ビフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン

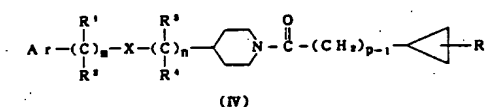
k) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-ビフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン、臭化水素酸塩。

また、本発明では有効量の式(1)の化合物および製薬的に許容しうる担体を含有する医薬組成物も提供される。

さらに、哺乳類の生理学的または薬物意起による精神病の治療並びに哺乳類の運動異常症の治療のために式(1)の化合物を使用する方法も提供される。

さらに、式(1)の化合物の製造方法も提供される。

さらに、本発明のいくつかの活性化合物の製造に有用である新規中間体およびその製造方法も提供される。該中間体化合物は下記の式



を有する。上記式中、mは0～3であり；

n は 0 ~ 3 であり :

但し m および n が両方とも 0 になることはない :

p は 1 ~ 3 であり :

X は O、S、 NR^2 であり :

Ar および Ar^1 は独立して、場合により 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルコキシ、1 ~ 3 個の炭素原子および 1 ~ 7 個のハロゲン原子を有するハロアルキル、1 ~ 3 個の炭素原子を有する S(0)、アルキル (ここで m は 1、2 または 3 である)、2 ~ 6 個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、ハロゲン、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルアミノ、CN、NO₂、2 ~ 6 個の炭素原子を有するカルボアルコキシ、COR³、CONR¹R²、SO₂NR¹R²、 Ar^3 、OAr³ または SAR³ で置換されたナフチル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニルまたはフェニルであり :

Ar^3 は場合により 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 3 個の炭素原子および 1 ~ 7 個のハロゲン原子を有するハロアルキル、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルコキシ、ハロゲンまたは 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキルチオで置換されたナフチルまたはフェニルであり :

$R^1 \sim R^4$ および R^5 は独立して H、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルキルまたは Ar^1 であり :

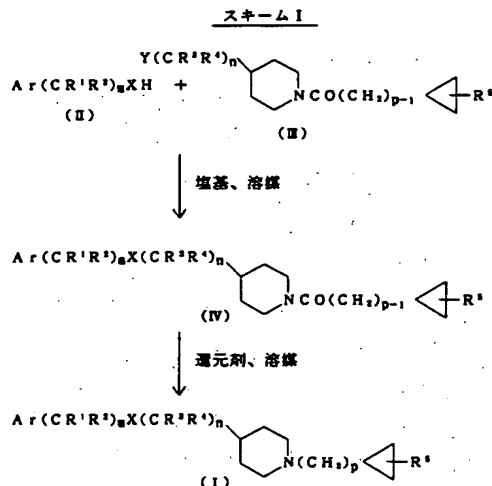
R^5 は H、アルキル、ハロゲン、OH またはアルケニルであ

り ; そして

R^1 、 R^2 および R^3 は独立して H、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルキルまたはフェニルであり、または R^1 および R^2 は一緒になって 3 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン鎖を示す。

発明の詳細な説明

式 (I) の化合物はスキーム I に従って製造することができる。

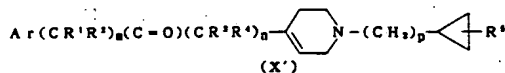


スキーム I において、式 (II) (式中 X は O、S、 NR^2 ま

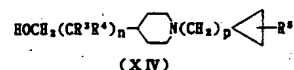
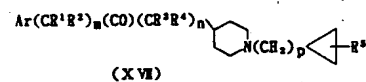
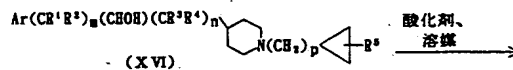
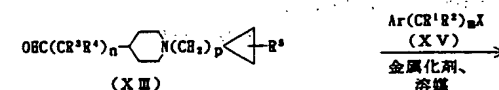
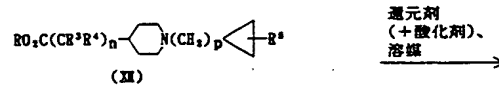
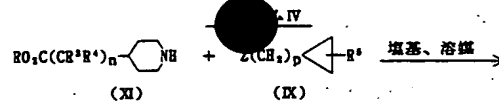
たは CH_2 ($m=1$ および $\text{CR}^1\text{R}^2=\text{CO}$ の場合) または単結合 ($m=1$ の場合) である) の化合物を不活性溶媒中において塩基で処理し、次に式 (III) の化合物と反応させると式 (IV) の化合物が得られる。この反応で使用する塩基としてはアルカリ金属水素化合物好ましくは水素化ナトリウム、アルカリ金属炭酸塩好ましくは炭酸カリウム、アルカリ金属ジアルキルアミド好ましくはリチウムジイソプロピルアミド、アルカリ金属ビス (トリアルキルシリル) アミド好ましくはナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド、アルキルアリカリ金属化合物 (例えばブチリチウム)、アルカリ金属アルコキシド (例えばナトリウムエトキシド)、アルキルアルカリ土類金属ハライド (例えばメチルマグネシウムブロマイド)、トリアルキルアミン (例えばトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン)、多環状ジアミン (例えば 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタンまたは 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン) または第 4 アンモニウム塩 (例えば Triton B) があるが、これらに限定されるものではない。不活性溶媒の選択は塩基の選択と両立しなければならない (J. March, Advanced Organic Chemistry (New York: J. Wiley and Sons, 1985) pp. 255-446; H.O. House, Modern Synthetic Reactions (New York: W.A. Benjamin Inc., 1972, pp. 546-553) 参照)。溶媒としては 1 ~ 6 個の炭素を有する低級アルキルアルコール、4 ~ 10 個の炭素を有するジアルキルエーテル、4

~ 10 個の炭素を有する環状エーテル好ましくはテトラヒドロフランもしくはジオキサン、ジアルキルホルムアミド好ましくは N,N-ジメチルホルムアミド、ジアルキルアセトアミド好ましくは N,N-ジメチルアセトアミド、環状アミド好ましくは N-メチルピロリジノン、5 ~ 10 個の炭素を有する炭化水素または 6 ~ 10 個の炭素を有する芳香族炭化水素がある。式 (III) 中の離脱基 Y はハライド、アリーールスルホニルオキシ好ましくは p-トルエンスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ (例えばメタンスルホニルオキシ)、ハロアルキルスルホニルオキシ好ましくはトリフルオロメチルスルホニルオキシまたはアシルオキシ好ましくはアセトキシであることができる。反応温度は約 -78° ~ 200°C、好ましくは約 50 ~ 100°C である。式 (IV) の化合物を不活性溶媒中において還元剤で処理すると式 (I) の化合物が得られる。該還元剤としてはアルカリ金属アルミニウムヒドリド好ましくはリチウムアルミニウムヒドリド、アルカリ金属ボロヒドリド好ましくはリチウムボロヒドリド、アルカリ金属トリアルコキシアルミニウムヒドリド (例えばリチウムトリ-*t*-ブトキシアルミニウムヒドリド)、ジアルキルアルミニウムヒドリド (例えばジイソプロピルアルミニウムヒドリド)、ボラン、ジアルキルボラン (例えばジイソアミルボラン)、アルカリ金属トリアルキルボロンヒドリド (例えばリチウムトリエチルボロンヒドリド) があるが、これらに限定されるものではない。不活性溶

キルボロンヒドリド、ジイミ及びそのプレカーサ、アルカリ金属シアノボロヒドリド好ましくはナトリウムシアノボロヒドリド、亜鉛アマルガムまたは亜鉛金属がある。当業者にとって、上記試薬のいくつかはそれ自体でピリジン環を部分的にのみ還元して、その他の生成物の中にテトラヒドロピリジン例えば構造(I')



が得られるということは自明である(一般的には前記のMarch参考書、pp. 1093~1110を参照されたい)。これらの場合には同時的または逐次的のいずれかで上記試薬の組合せを使用しなければならない。不活性溶媒の例としては低級アルキルアルコール、エーテル系溶媒例えばジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン、6~10個の炭素を有する芳香族または非芳香族炭化水素があるが、それらに限定されるものではない。



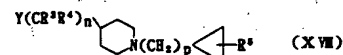
スキームIVによれば、式(XI)(Rは1~6個の炭素を有するアルキルまたは7~10個の炭素を有するアラルキルである)のエステルを塩基および不活性溶媒の存在下において式(IX)のアルキル化剤で処理する。使用できる塩基および不活性溶媒は、スキームIの第1反応工程で定義したのと同じである。次に式(XII)の得られたエステルを直接的には還元剤を用いるかまたは間接的には還

元剤次に酸化剤を順次用いるかのいずれかによって、式(XIII)のアルデヒドに変換する。後者の場合には、当業者に知られた標準技法を用いて中間体アルコール(XIV)をその安定性によるが、単離したりまたはしなかったりすることができる。この還元のための還元剤および不活性溶媒はスキームIおよびIIIに定義したものである。式(XIV)のアルコールを式(XIII)のアルデヒドに変換するための酸化剤には遷移金属酸化物例えば CrO_3 もしくは MnO_2 、ピリジン-クロミウム錯体例えば $\text{CrO}_3 \cdot \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 、ピリジニウムジクロモレートもしくはピリジニウムクロクロメート、オキサリルクロライド-ジメチルスルホキシド-トリエチルアミン試薬系で通常スウェルン(Svern)酸化系と称されている系(D. Svern et al., J. Organic Chem., 43, 2480-2482 (1978))またはジメチルスルホキシド-ジクロヘキシルカルボジイミド系(H.O. House, Modern Synthetic Reactions(New York: V.A. Benjamin Inc., 1972) pp. 416-421参照)がある。このような酸化では必要により、不活性溶媒例えば還元用に使われる溶媒または1~6個の炭素を有するハロ炭素好ましくはジクロロメタンもしくは1,2-ジクロロエタンが用いられる。次に式(XIII)の化合物は、式(XV)の化合物の金属誘導体との反応によって式(XVI)(X=CHOHの式(I))の化合物に変換される。このような金属誘導体は、塩基(X=H)またはその他の金属化剤(X=ハロゲン)での処理によって製造される。該金属化のための金属化剤

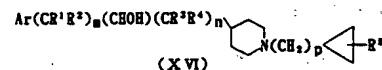
および不活性溶媒はスキームIIIの第1工程で定義したものである。式(XVI)(X=CHOHである式(I))の化合物を、酸化剤および不活性溶媒(これらの両者はスキームIVの第2工程で定義したのと同じである)を用いて酸化すると式(XVII)(X=COである式(I))の化合物が得られる。

別法として、いくつかの本発明化合物はスキームVに示した手法を用いて製造できる。

スキームV



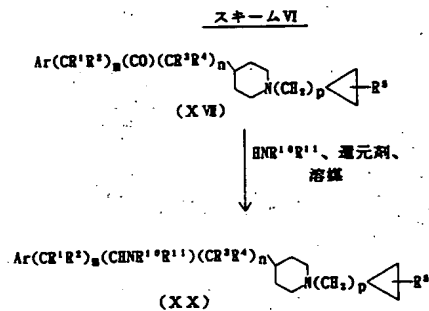
- 1) 金属化剤、溶媒
- 2) $\text{Ar}(\text{CR}^1\text{R}^2)_m\text{CHO}$ (XIX)



式(XVIII)の化合物は不活性溶媒中で、塩基(Y=H、ハロゲンの場合)またはその他の金属化剤(Y=ハロゲンの場合)のいずれかを用いてその金属誘導体に変換される。金属化剤および不活性溶媒の選択はスキームIIIの第1工程に定義したとおりである。このような金属誘導体を同一の不活性溶媒中において式(XIX)のアルデヒドと反応させると式(XVI)(X=CHOHである式(I))の化

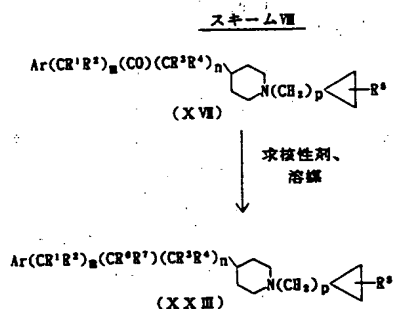
化合物が得られる。反応温度は約 $0^{\circ}\sim 200^{\circ}$ で好ましくは約 $-78^{\circ}\sim 80^{\circ}$ である。

いくつかの本発明化合物はスキームVIに従って製造できる。

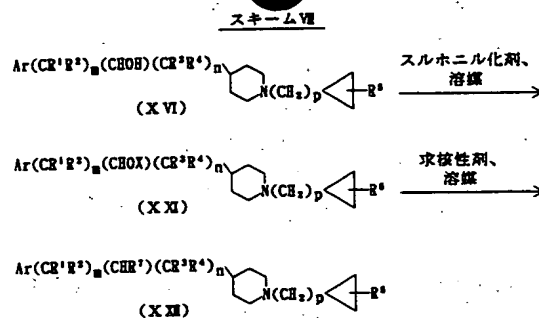


式(XVII) (X=COである式(I))の化合物を不活性溶媒中において還元剤の存在下に式HNR¹R¹のアミンと反応させると式(XX) (X=CHNR¹R¹である式(I))の化合物が得られる。還元剤および不活性溶媒の選択はスキームIIIの最終工程における場合と同一であると定義される。R¹およびR¹は独立してH、1~6個の炭素を有するアルキルまたは一緒になって2~6個の炭素を有するアルキレン鎖であることができる。R¹およびR¹が両方ともHである場合には、アンモニウム塩(好ましくは酢酸アンモニウム)が従来技術に従って用いられる(前記のHouse, Modern Synthetic Reaction, pp. 45-100参

照)。O₂SC₆H₄-CH₂-PまたはO₂SCF₃であるのが好ましい]の化合物をこのようなスルホニル化から生成させ、次いでそれを不活性溶媒中において求核性試薬と反応させると式(XXI) (X=CHR⁷である式(I))の化合物が得られる。このような求核性試薬にはアルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属アルミニウムヒドライド、ジアルキルアルミニウムヒドライド、ジアルキルボラン、アルキルアルカリ土類ハライド好ましくはアルキルマグネシウムハライド、ジアルキルリチウムキュープレート(dialkyl lithium cuprate)、式HNR¹R¹ (ここでR¹およびR¹は前述の定義を有する)、アルカリ金属シアニドまたはアルカリ金属アルキルスルフィドがある。不活性溶媒としては低級アルキルアルコール、アルカンニトリル好ましくはアセトニトリル、エーテル系溶媒例えばジエチルエーテルおよびテトラヒドロフラン、6~10個の炭素原子を有する芳香族または非芳香族炭化水素がある。

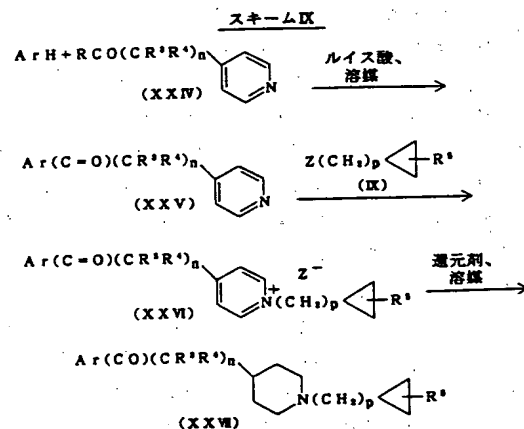


照)。

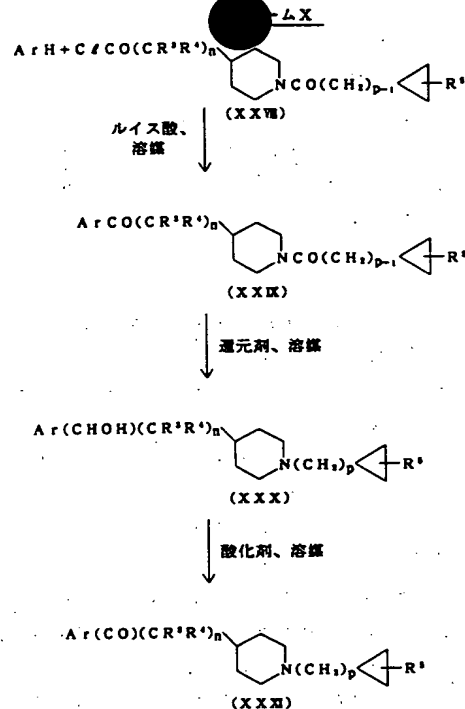


上記スキームVIIIに従って、式(XVI) (X=CHOである式I)の化合物を塩基例えばトリアルキルアミン好ましくはトリエチルアミン、アルカリ金属水素化合物好ましくは水素化ナトリウム、芳香族アミン好ましくはピリジン、またはアルカリ金属の炭酸塩もしくはアルコキシドの存在下においてスルホニル化剤好ましくはメタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライドまたはトルフルオロメタンスルホン酸無水物で処理する。このようなスルホニル化は不活性溶媒例えば1~6個の炭素を有するハロ炭素好ましくはジクロロメタン、エーテル系溶媒例えばジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン、6~10個の炭素を有する芳香族または非芳香族炭化水素またはアルカンニトリル好ましくはアセトニトリル中で実施される。式(XIX) (式中XはO₂SCF₃、

上記スキームVIIIに従って、式(XVII) (X=COである式I)の化合物を不活性溶媒中において求核性試薬と反応させると式(XXIII) (X=CR⁶R⁷である式I)、ここでR⁶およびR⁷は式(I)に定義したとおりである]の化合物が得られる。溶媒の選択はスキームVIIの場合と同じであると定義される。求核性試薬にはアルカリ金属水素化合物、ジアルキルアルミニウムヒドライド、トリアルキルアルミニウム化合物、アリールまたはアルキルアルカリ土類ハライド(好ましくはアリールもしくはアルキルマグネシウムハライド)、アリールもしくはアルキルリチウムまたはジアルキルリチウムキュープレートがある。



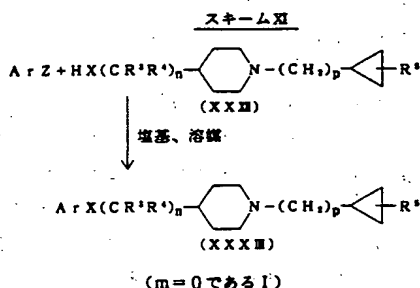
上記スキームIXに従って式(XIV)〔Rはハロゲン、OHまたは低級アルコキシであり、Ar、R³およびR⁴は式(I)に定義のとおりである〕の酸誘導体を不活性溶媒中においてルイス酸の存在下に芳香族化合物と反応させると式(XXV)の化合物が得られる。ルイス酸としてはアルミニウムハライド、アルキルスルホン酸好ましくはメタンスルホン酸、ポリリン酸または酢酸がある。不活性溶媒としては二硫化炭素、または電子求引性(electron-withdrawing)置換基担持の、6~10個の炭素を有する芳香族炭化水素例えばニトロベンゼンがある。次に式(XXV)の化合物をアルキル化剤(IX)でピリジニウム塩(XXVI)に変換する。次いで式(XXVI)のこれら化合物を不活性溶媒中において還元剤で処理すると式(XXVII)〔mが0、XがCOである式(I)〕の化合物が得られる。アルキル化剤(IX)、還元剤、不活性溶媒および反応温度の選択はスキームIIIに定義したのと同じである。



別法として、上記スキームXに従って式(XXVII)の化合物をルイス酸および不活性溶媒の存在下で芳香族化合物と反応させると式(XXXIX)の化合物が得られる。ルイ

ス酸および不活性溶媒はスキームIXの場合と同一に定義される。反応温度は約0°~150℃である。式(XXXIX)の化合物を不活性溶媒中において還元剤で処理すると式(XXX)〔mが0、XがCHOHである式(I)〕の化合物が得られる。還元剤、溶媒および反応温度の選択はスキームIの第2工程の場合と同一に定義される。式(XXX)の化合物を酸化すると式(XXXI)〔mが0、XがCOである式(I)〕の化合物が得られる。酸化剤、溶媒および反応温度の選択は、スキームIVにおける式(XIV)の化合物の式(XIII)の化合物への酸化の場合と同一に定義される。

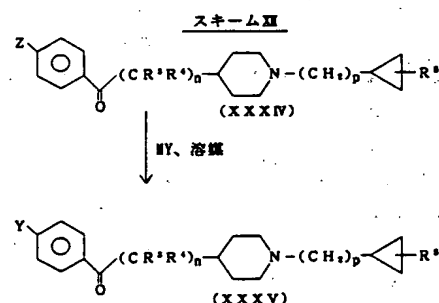
また式(I)の化合物はスキームXIに従って製造することもできる。



式ArZの化合物を塩基および不活性溶媒の存在下で式(XXXII)(XはO、SまたはNR⁶である)の化合物と反応

させると式(XXXIII)〔mが0である式(I)〕の化合物が得られる。Arは電子求引基で置換されたフェニル環であるか、またはヘテロアリール環であるのが好ましい。Zはハロゲン、好ましくはフッ素または塩素である。塩基および溶媒の選択はスキームIの第1工程に定義されたとおりである。

また式(I)の化合物はスキームXIIに従って製造することもできる。



式(XXXIV)〔式中Zはハロゲン好ましくはフッ素である〕の化合物を不活性溶媒中において化合物MY〔Mはアルカリ金属またはアルカリ土類金属でありそしてYはアジド、1~6個の炭素原子を有するアルコキシド、1~6個の炭素原子を有するアルキルチオキシド、シアナイド、ハライド、NH₂、1~6個の炭素原子を有するアルキルアミドまたは2~6個の炭素原子を有するジアル

キルアミドの群から選択されるクレオフィルである)と約25~200℃好ましくは10~50℃で反応させると式X₂X₂V [mが0、XがC=Oである式I]の化合物が得られる。不活性溶媒はスキームIの第1工程に定義したのと同じであることができる。式IVの化合物は反応系中において式IVの化合物およびスキームIの第1工程で定義された塩基から選択される塩基から生成させることができる。

実験部

分析データは、以下の一般的手法を用いて下記化合物について記録した。赤外スペクトルは、パーキン-エルマーモデル(Perkin-Elmer Model) 1600FT-IR分光光度計で記録し、吸光度は cm^{-1} で記録しそして強度はs(強い)、m(中度)およびw(弱い)で示されている。プロトンNMRスペクトルはIBM-Bruker FT-NMR分光光度計(200MHzまたは300MHz)で記録し、化学シフトはジューテロクロホルムまたはジューテロジメチルスルホキシド中の内標準テトラメチルシランに基づいてppm(δ)で記録しそして結合定数(J)はHzで報告されている。質量スペクトル(MS)または高分解質量スペクトル(HRMS)はFinnegan MAT 8230分光光度計またはHewlett Packard 5988A型分光光度計で記録した。融点はBuchi型510融点装置で記録し、未補正である。沸点は未補正である。

試薬は市販品を購入したが、必要に応じてD. D. Perrin and W. L. F. Armarego, Purification of Laboratory

Chemicals, 3rd. ed. New York: Pergamon Press, 1988)に概略されている一般的手法に従って使用前に精製した。クロマトグラフィーは後記で指図の溶媒系を用いてシリカゲルで実施した。混合溶媒系では容量比が示されている。部および百分率は特記しない限り重量である。

後記の表1~5には式(IV)(ここでX=O)の中間体化合物が例示されている。これらの中間体化合物はその後さらに種々の手法で還元されて、式(I)で示される活性な抗精神病化合物(表6~10)のいくつかが得られる。式(I)の化合物はさらに後記の表11~17に例示されている。

実施例 1

1-(シクロプロピルカルボニル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル)ピペリジンの合成

A. 1-(シクロプロピルカルボニル)-4-ヒドロキシメチルピペリジン

無水テトラヒドロフラン(350ml)中に溶解した1-(シクロプロピルカルボニル)-4-カルボエトキシピペリジン(35g、156ミリモル)の溶液を窒素雰囲気下で周囲温度において攪拌した。テトラヒドロフラン中に溶解したリチウムボロヒドライドの溶液(2M、78ml、156ミリモル)を滴加した。トリメチルボレート(1.77ml、15.7ミリモル)を加え、次いで還元混合物を約48時間攪拌した。激しいガス発生が止むまで水を激しい攪拌下で滴加した。

混合物を水で2倍に希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しついで真空中において濃縮した。真空蒸留(沸点165℃、0.5mmHg)を行って、透明無色の液体(18.2g)を得た。

IR(ニート): 3410(br s), 3094(w), 3008(s), 2918(s), 2858(s), 1738(m), 1613(s), 1448(s), 1375(s), 1316(s); ¹H-NMR: 4.7-4.5(m, 1H), 4.4-4.1(m, 1H), 3.6-3.4(m, 2H), 3.2-2.5(m, 3H), 2.0-1.7(m, 4H), 1.4-1.1(m, 1H), 1.0-0.8(m, 2H), 0.8-0.65(m, 2H); HRMS: 計算値(C₁₆H₁₇NO₂として): 183.1259; 実測値: 183.1250; 元素分析値: 計算値(C₁₆H₁₇NO₂として): C, 65.54, H, 9.35, N, 7.64; 実測値: C, 65.83, H, 9.43, N, 7.50.

B. 1-(シクロプロピルカルボニル)-4-(メタンスルホニルオキシ)ピペリジン

工程Aで得た1-(シクロプロピルカルボニル)-4-ヒドロキシメチルピペリジン(6.0g、33ミリモル)およびトリエチルアミン(11.9g、16.4ml、118ミリモル)をジクロロメタン(150ml)中に溶解した溶液を窒素雰囲気下で約0℃において攪拌した。メタンスルホンクロライド(4.5g、3.0ml、39ミリモル)をジクロロメタン(20ml)中に溶解した溶液を滴加した。次に反応混合物を約0~5℃で35分間攪拌した。淡黄色の濁った混合物を分液漏斗中に注ぎ、1N塩酸溶液(氷冷、100ml)で1回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100ml)で2回そしてブライン(100ml)で1回洗浄した。有機溶液を硫酸

マグネシウムで乾燥し、濾過しついで真空中で濃縮して淡黄色油状物(8.5g)を得た。

¹H-NMR: 4.8-4.5(m, 1H), 4.4-4.2(m, 1H), 4.2-3.95(m, 2H), 3.2-2.8(m, 4H), 2.7-2.5(m, 1H), 2.2-1.6(m, 4H), 1.5-1.1(m, 2H), 1.05-0.9(m, 2H), 0.85-0.7(m, 2H); MS: 261.

C. 1-(シクロプロピルカルボニル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン

水酸化ナトリウム(油中50%, 1.0g、20ミリモル)をヘキサンで2回洗浄し、次に窒素雰囲気中で攪拌しながら無水テトラヒドロフラン(20ml)中に懸濁した。4-フルオロフェノール(2.13g、19ミリモル)をテトラヒドロフラン(10ml)中に溶解した溶液を激しいガス発生とともに滴加した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、次に工程Bで得た1-シクロプロピルカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピペリジン(983mg、3.77ミリモル)をテトラヒドロフラン(10ml)中に溶解した溶液を滴加した。次に反応混合物を還流温度で約22時間攪拌し、周囲温度に冷却し、2N水酸化ナトリウム溶液上に注ぎついで混合した。水性混合物をエーテルで3回抽出し、合一した有機層を2N水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥しついで濾過した。溶媒を真空中で除去して黄色液体を得た。

溶媒を真空中で除去した後にカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にかけて、生成物の透明無色液体(617

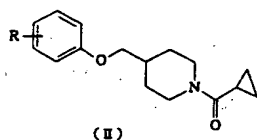
mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 7.05-6.75(m, 4H), 4.55(br s, 1H), 4.45-4.2(m, 1H), 3.9-3.6(br s, 2H), 3.25-3.0(br t, 1H, J=6), 2.8-2.5(br t, 1H, J=6), 2.2-1.7(m, 4H), 1.5-1.2(m, 2H), 1.05-0.9(m, 2H), 0.8-0.7(m, 2H); HRMS : 計算値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$ として): 277.1478; 実測値: 277.1466; 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$ として): C, 69.29, H, 7.27, N, 5.05, F, 6.85; 実測値: C, 69.14, H, 7.41, N, 5.04, F, 7.04。

D. 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル)-ピペリジン

1-(シクロプロピルカルボニル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン (316mg, 1.14ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(5ml)中に溶解した溶液を窒素雰囲気下で周囲温度において攪拌した。テトラヒドロフラン中のリチウムアルミニウムヒドリドの溶液(1M, 10ml, 10ミリモル)をシリンジで滴加した。次に反応混合物を還流温度で24時間攪拌し、それを室温に冷却した。酢酸エチル(10ml)を滴加し、ついで水(0.5ml)、2N水酸化ナトリウム溶液(0.5ml)、水(1.5ml)を順次加えた。得られた懸濁液をセラライト(Celite®)で濾過し、無機塩を多量の酢酸エチルで洗浄した。濾液を硫酸マグネシウムで乾燥しついで濾過した。溶媒を真空中で除去して生成物である淡黄白色固形物(266mg, 89%収率)を得た。

表 1



実施例	R	融点 (°C)
1C	4-F	(a)
2	4-Cl	82-83(b)
3	4-CH ₃ O	54-56(c)
4	H	
5	4-Br	
6	4-I	
7	4-NO ₂	
8	4-(CH ₃) ₂ N	
9	4-NHCOCH ₃	
10	4-CH ₃	
11	4-t-C ₄ H ₉	105-109(d)
12	4-C ₂ H ₅ O	
13	4-NHCHO	
14	4-CO ₂ CH ₃	111-112(e)
15	4-COCH ₃	98-101(f)
16	4-SCH ₃	107-109(g)
17	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	
18	4-CF ₃	
19	4-CCl ₃	
20	4-CH ₂ CF ₃	
21	4-COCF ₃	
22	4-CH ₂ CH ₂ F	

$^1\text{H-NMR}$: 7.0-6.7(m, 4H), 4.7(d, 3H, J=7), 3.05(br d, 2H, J=10), 2.2(d, 2H, J=7), 2.0-1.6(m, 4H), 1.5-1.25(m, 2H), 0.95-0.75(m, 1H), 0.65-0.5(m, 2H), 0.1-0.0(m, 2H); MS : 263; 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として): C, 70.50, H, 8.23, N, 5.52; 実測値: C, 70.49, H, 8.44, N, 5.14。

下記表1に記載の化合物は適当なヒドロキシ芳香族化合物および適当な極性溶媒を用いて実施例1Cに記載の手法により製造することができる。

実施例	R	融点 (°C)
23	4-SCOCH ₃	
24	4-CN	
25	4-CON(CH ₃) ₂	
26	4-N ₃	
27	4-CH=CH ₂	
28	4-C ₆ H ₅	(h)
29	3-Cl	
30	3-Br	
31	3-I	
32	3-F	
33	3-CH ₃ O	
34	3-C ₂ H ₅ O	
35	3-CH ₃	
36	3-C ₂ H ₅	
37	3-CO ₂ CH ₃	
38	3-COCH ₃	
39	3-CF ₃	
40	3-CCl ₃	
41	3-CH ₂ CF ₃	
42	3-COCF ₃	
43	3-CH ₂ CH ₂ F	
44	3-CN	
45	3-CON(CH ₃) ₂	
46	3-CHO	
47	3-N ₃	
48	3-NHCHO	
49	3-NHCOCH ₃	
50	3-NO ₂	
51	3-(CH ₃) ₂ N	(i)

実施例		融点 (°C)	実施例	R	融点 (°C)
52	3-SCH ₃		81	2,4-Cl ₂ -6	
53	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂		82	2,4-Cl ₂	
54	3-SCOCF ₃		83	3,5-Cl ₂	
55	2-F		84	3-(C ₂ H ₅) ₂ N	
56	2-Br		85	2,4-F ₂	
57	2-Cl		86	2,3-F ₂	
58	2-I		87	2,3-(CH ₃ O) ₂	
59	2-CH ₃ O		88	3,4-(CH ₃) ₂	
60	2-CH ₃		89	2,4-(CH ₃) ₂	
61	2-CO ₂ CH ₃		90	2,4-(NO ₂) ₂	
62	2-COCF ₃		91	3-(OC ₂ H ₅)-4-OCF ₃	
63	2-CF ₃		92	4-(OCF ₃)-3(OC ₂ H ₅)	
64	2-CCl ₃		93	5-F-2-NO ₂	
65	2-CH ₃ CF ₃		94	2-(CH ₃ O)-4-(NO ₂)	
66	2-COCF ₃		95	3-(CH ₃ O)-4-(NO ₂)	
67	2-CH ₃ CH ₂ F		96	3,4-OCF ₃ O	
68	2-CN		97	3-CH ₃ -4-NO ₂	
69	2-CON(CH ₃) ₂		98	4-CH ₃ -3-NO ₂	
70	2-CHO		99	2-CH ₃ -3-NO ₂	
71	2-N ₃		100	2-NO ₂ -3-CH ₃	
72	2-NHCHO		101	F ₂	(1)
73	2-NHCOCH ₃		102	Br ₂	
74	2-NO ₂		103	Cl ₂	
75	2-SCH ₃		104	2,3,5,6-F ₄	
76	3,4-F ₂	(j)	105	2,3,5,6-Cl ₄	
77	3,4-Cl ₂	(k)	106	2,3,5,6-Br ₄	
78	3,4-(CH ₃ O) ₂		107	2,4,5-F ₃	
79	2,6-Br ₂ -4-CH ₃		108	2,4,5-Cl ₃	
80	2,6-Br ₂ -4-NO ₂		109	2,4,5-Br ₃	

実施例	R	融点 (°C)
110	3,4,5-(CH ₃ O) ₃	108-110(m)
111	4-C ₂ H ₅ O	109-110(n)
112	4-F-C ₂ H ₅	133-135(o)
113	4-CH ₃ O-C ₂ H ₅	143-145(p)

表1の脚注

(a) 元素分析値：計算値(C₁₀H₈FNO₂として)：C. 69.29, H. 7.27, N. 5.05, F. 6.85；実測値：C. 69.14, H. 7.41, N. 5.04, F. 7.04

(b) 元素分析値：計算値(C₁₀H₈ClNO₂として)：C. 65.41, H. 6.86, N. 4.77, Cl. 12.07；実測値：C. 65.18, H. 6.77, N. 4.67, Cl. 12.14

(c) 元素分析値：計算値(C₁₀H₈NO₂として)：C. 70.56, H. 8.01, N. 4.84；実測値：C. 70.59, H. 8.02, N. 4.94

(d) ¹H-NMR(CDCCl₃)：7.4-7.2(m, 2H), 6.9-6.7(m, 2H), 4.8-4.6(m, 1H), 3.9-3.7(m, 2H), 3.2-3.0(m, 1H), 2.7-2.5(m, 1H), 2.1-1.7(m, 3H), 1.5-1.3(m, 7H), 1.3(s, 9H)；MS：315

(e) 元素分析値：計算値(C₁₀H₈NO₂として)：C. 68.12, H. 7.30, N. 4.41；実測値：C. 68.20, H. 7.48, N. 4.63

(f) ¹H-NMR(CDCCl₃)：8.0(d, 2H, J=8), 6.9(d, 2H, J=8), 4.7(m, 1H), 4.4(m, 1H), 3.9(m, 2H), 3.2(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.6(s, 3H), 2.2-1.7(m, 4H), 1.4(m, 2H)；MS：301

(g) 元素分析値：計算値(C₁₇H₁₂NO₂Sとして)：C. 66.85,

H. 7.59, N. 4.58, S. 10.67；実測値：C. 66.92, H. 7.74, N. 4.46, S. 10.23

(h) ¹H-NMR(CDCCl₃)：7.6-7.2(m, 7H), 7.0(d, 2H, J=7), 4.8-4.6(m, 1H), 4.4-4.2(m, 1H), 3.9(br s, 2H), 3.3-3.1(m, 2H), 2.8-2.6(m, 2H), 2.2-1.7(m, 3H), 1.4-1.2(m, 1H), 1.1-0.9(m, 2H), 0.9-0.7(m, 2H)

(i) ¹H-NMR(CDCCl₃)：7.15(t, 1H, J=8), 6.15(d, 1H, J=9), 6.1-6.0(m, 2H), 4.7-4.55(m, 1H), 4.35-4.2(m, 1H), 3.9-3.7(m, 2H), 3.2-3.0(m, 1H), 2.9(s, 6H), 2.8-2.5(m, 1H), 2.2-1.7(m, 4H), 1.5-1.2(m, 2H), 1.05-0.9(m, 2H), 0.8-0.65(m, 2H)；HRMS：計算値(C₁₀H₈N₂O₂として)：302.1994；実測値：302.1994

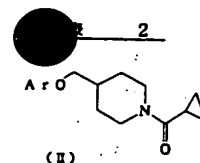
(j) ¹H-NMR(CDCCl₃, 300MHz)：7.05(q, 1H, J=8), 6.75-6.65(m, 1H), 6.65-6.5(m, 1H), 4.75-4.6(m, 1H), 4.4-4.2(m, 1H), 3.85-3.7(m, 2H), 3.15(br t, 1H, J=7), 2.65(br t, 1H, J=7), 2.15-1.7(m, 4H), 1.5-1.2(m, 2H), 1.1-0.9(m, 2H), 0.9-0.75(m, 2H)；HRMS：計算値(C₁₀H₈F₂NO₂として)：295.1384；実測値：295.1385

(k) ¹H-NMR(CDCCl₃)：7.4-7.2(m, 1H), 7.05-6.95(m, 1H), 6.8-6.65(m, 1H), 4.8-4.55(m, 1H), 4.4-4.2(m, 1H), 3.9-3.7(m, 2H), 3.3-3.0(m, 1H), 2.8-2.5(m, 1H), 2.2-1.7(m, 4H), 1.5-1.2(m, 2H), 1.06-0.9(m, 2H), 0.85-0.7(m, 2H)；HRMS：計算値(C₁₀H₈Cl₂NO₂として)：327.0793；実測値：327.0788

(1) ¹H-NMR(CDCCl₃)：4.75-4.55(m, 1H), 4.4-4.2(m, 1H),

- 4.1-3.9(m, 2H), 3.25-3.1(m, 1H), 2.75-2.5(m, 1H), 2.2-1.7(m, 3H), 1.5-1.3(m, 2H), 1.05-0.9(m, 2H), 0.85-0.6(m, 2H); 計算値(C₁₈H₁₈F₂NO₂として): 329.1101; 実測値: 349.1100
- (m) 元素分析値: 計算値(C₁₈H₁₈NO₂として): C, 65.31, H, 7.79, N, 4.01; 実測値: C, 65.41, H, 7.76, N, 4.26
- (n) 元素分析値: 計算値(C₁₈H₁₈NO₂として): C, 75.19, H, 7.17, N, 3.99; 実測値: C, 75.15, H, 7.12, N, 3.91
- (o) ¹H-NMR(DMSO, 300MHz): 7.65(dd, 2H, J=8.6), 7.55(d, 2H, J=8), 7.3(t, 2H, J=8), 7.05(d, 2H, J=8), 4.5-4.3(m, 2H), 3.9(d, 2H, J=7), 3.2-3.0(m, 1H), 2.7-2.55(m, 1H), 2.1-1.7(m, 4H), 1.4-1.05(m, 2H), 0.85-0.6(m, 4H); MS: 354
- (p) ¹H-NMR(DMSO, 300MHz): 7.55(2xd, 4H, J=8), 7.0(d, 4H, J=8), 4.5-4.3(m, 2H), 3.9(d, 2H, J=7), 3.8(s, 3H), 3.2-3.1(m, 1H), 2.7-2.6(m, 1H), 2.1-1.75(m, 4H), 1.35-1.1(m, 2H), 0.8-0.6(m, 4H); HRMS: 計算値(C₂₃H₂₇NO₂として): 365.1991; 実測値: 365.2001

表2に記載の化合物は適当なヒドロキシ芳香族化合物および適当な極性溶媒を用いて実施例1Cに記載の手法により製造することができる。

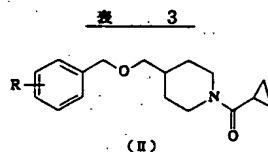


実施例	Ar	融点(℃)
114	2-ナフチル	150-152(a)
115	1-ナフチル	
116	2,4-ジクロロ-1-ナフチル	
117	4-インドリル	(b)
118	5-インドリル	
119	5-イソキノリニル	
120	4-ピリジル	(c)
121	3-ピリジル	
122	2-メチル-4-キノリニル	
123	3-ニトロ-2-ピリジル	
124	4-キノリニル	
125	5-キノリニル	
126	5-ピリミジル	

表2の脚注

- (a) 元素分析値: 計算値(C₁₈H₁₈NO₂・0.2H₂Oとして): C, 76.75, H, 7.53, N, 4.47; 実測値: C, 76.91, 76.89, H, 7.60, 7.53, N, 4.56, 4.32
- (b) ¹H-NMR(CDCl₃): 8.45(d, 2H, J=6), 6.8(d, 2H, J=6), 4.7(br d, 1H, J=10), 4.3(br d, 1H, J=10), 3.95-3.8(m, 2H), 3.15(br t, 1H, J=10), 2.65(br t, 1H, J=10), 2.2-1.75(m, 4H), 1.5-1.25(m, 2H), 1.05-0.95(m, 2H), 0.8-0.65(m, 2H); HRMS: 計算値(C₁₈H₁₈N₂O₂として): 260.1525; 実測値: 260.1537
- (c) ¹H-NMR(CDCl₃): 8.7(d, 1H, J=6), 8.2(d, 1H, J=8), 8.05(d, 1H, J=8), 7.7(td, 1H, J=6, 1), 7.5(t, 1H, J=6), 6.7(d, 1H, J=6), 4.75(br d, 1H, J=10), 4.35(br d, 1H, J=10), 4.15-4.0(m, 2H), 3.2(br t, 1H, J=10), 2.7(br t, 1H, J=10); HRMS: 計算値(C₁₈H₁₈N₂O₂として): 310.1681; 実測値: 310.1690

表3に記載の化合物は適当なヒドロキシメチル芳香族化合物および極性溶媒を用いて実施例1Cに記載の手法に従って製造することができる。



実施例	R	融点(℃)
127	4-F	(a)
128	4-Cl	
129	4-Br	
130	4-I	
131	H	
132	4-CH ₃ O	
133	4-C ₂ H ₅ O	
134	4-TBDMSO	
135	4-NO ₂	
136	4-(CH ₃) ₂ N	
137	4-NEtCOCH ₃	
138	4-N ₃	
139	4-CF ₃	
140	4-C ₂ H ₅	
141	4-CO ₂ CH ₃	
142	4-COCH ₃	
143	4-CF ₃	
144	4-CHO	
145	4-CN	
146	4-CON(CH ₃) ₂	
147	4-SCH ₃	
148	3-F	
149	3-Cl	

実施例		融点 (°C)
150	3-Br	
151	3-I	
152	3-CH ₃ O	
153	3-C ₂ H ₅ O	
154	3-CH ₃	
155	3-C ₂ H ₅	
156	3-CO ₂ CH ₃	
157	3-COCH ₃	
158	3-CF ₃	
159	3-CN	
160	3-CON(CH ₃) ₂	
161	3-CHO	
162	3-N ₃	
163	3-NO ₂	
164	3-NHCOCH ₃	
165	3-NHCHO	
166	3-(CH ₃) ₂ N	
167	3-SCH ₃	
168	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	
169	2-F	
170	2-Cl	
171	2-Br	
172	2-I	
173	2-CH ₃ O	
174	2-CH ₃	
175	2-CO ₂ CH ₃	
176	2-COCH ₃	
177	2-CF ₃	
178	2-CN	

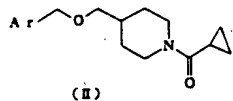
実施例		融点 (°C)
179	2-N ₃	
180	2-NHCHO	
181	2-NHCOCH ₃	
182	2-NO ₂	
183	2-SCH ₃	
184	3,4-F ₂	
185	3,4-Cl ₂	
186	3,4-(CH ₃ O) ₂	
187	2,4-Cl ₂	
188	2,4-F ₂	
189	2,4-(CH ₃ O) ₂	
190	3,4-F ₂	
191	3,5-Cl ₂	
192	3,4-(CH ₃) ₂	
193	2,4-(NO ₂) ₂	
194	3,4-(NO ₂) ₂	
195	3-CH ₃ O-4-NO ₂	
196	4-CH ₃ O-3-NO ₂	
197	3,4-OCH ₃ O-	
198	F ₃	
199	Cl ₃	
200	3,4,5-(CH ₃ O) ₃	

表3の脚注

(a) TBDMS = t-ブチルジメチルシリル

下記表4に記載の化合物は適当なヒドロキシ芳香族化合物および適当な極性溶媒を用いて実施例1Cに記載の手法に従って製造することができる。

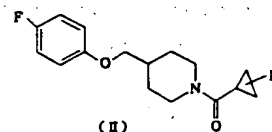
表 4



実施例	Ar	融点 (°C)
201	2-ナフチル	
202	1-ナフチル	
203	2-キノリニル	
204	4-キノリニル	
205	2-ピリジル	
206	3-ピリジル	
207	4-ピリジル	
208	2-ピリミジル	
209	2-フリル	
210	2-チエニル	

下記表5に記載の化合物は適当な4-メタンスルホニルオキシピペリジン誘導体を用いて実施例1Cの手法に従って製造することができる。

表 5



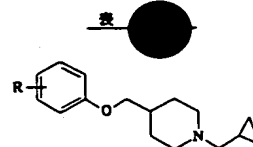
実施例	TR	注
211	1-CH ₃	
212	2-CH ₃	(a)
213	2,2-Cl ₂ -1-CH ₃	(b)
214	2,2-(CH ₃) ₂ -3-(CH=C(CH ₃) ₂)	
215	2,2(CH ₃) ₂ -3-(CH=CCl ₂)	
216	2,2-Cl ₂	
217	2-F	
218	2-Cl	
219	1-OH	
220	2,2,3,3-(CH ₃) ₄	

表5の脚注

(a) ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): 6.95(t, 2H, J=7), 6.8(dd, 2H, J=7.6), 4.65(br d, 1H, J=8), 4.25(br d, 1H, J=8), 3.9-3.7(m, 2H), 3.15(br t, 1H, J=8), 2.65(br t, 1H, J=8), 2.15-1.8(m, 3H), 1.5-1.1(m, 5H), 1.15(d, 3H, J=7), 0.65-0.45(m, 1H); EIMS: 計算値(C₁₇H₂₃FN₂O₂として): 291.1634; 実測値: 291.1636

(b) $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: 5.9-6.9(m, 2H), 6.9-6.8(m, 2H), 4.65(br t, 1H, J=3.95(br t, 1H, J=10), 3.9-3.75(m, 2H), 3.35-3.2(m, 1H), 2.8-2.65(m, 1H), 2.2-2.0(m, 2H), 2.0-1.9(m, 1H), 1.7-1.2(m, 4H), 1.55(d, 3H, J=7); HRMS: 計算値($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ として): 359.0855; 実測値: 359.0860

式(I)の化合物は下記の表6~17に例示されている。
表6、7、8、9および10に記載の化合物は、適当な1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン誘導体(実施例2~220)および適当な還元剤を用いて実施例1Dに記載の手法により製造することができる。



実施例	R	融点(℃)
1D	4-F	(a)
221	4-Cl	(b)
222	4-CH ₃ O	37-39(c)
223	H	54-56(d)
224	4-Br	
225	4-I	
226	4-NH ₂	
227	4-(CH ₃) ₂ N	
228	4-NHC ₂ H ₅	
229	4-CH ₃	
230	4-C ₂ H ₅	81-83(e)
231	4-C ₂ H ₅ O	
232	4-NHCH ₃	
233	4-CH ₃ OH	120-121(f)
234	4-t-C ₄ H ₉	84-86 (g)
235	4-SCH ₃	(h)
236	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	
237	4-CF ₃	
238	4-CCl ₃	
239	4-CH ₂ CF ₃	
240	4-CH(OH)CH ₃	125-127(i)
241	4-CH ₂ CH ₂ F	
242	4-SH	
243	4-CH ₂ NH ₂	(j)
244	4-CH ₂ N(CH ₃) ₂	
245	4-CH=CH ₂	
246	3-Cl	

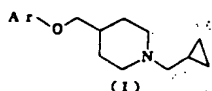
実施例	R	融点(℃)	実施例	R	融点(℃)
247	3-Br		281	2-NH ₂	
248	3-I		282	2-SCH ₃	
249	3-F		283	3,4-F ₂	(k)
250	3-CH ₃ O		284	3,4-Cl ₂	
251	3-C ₂ H ₅ O		285	3,4-(CH ₃ O) ₂	
252	3-CH ₃		286	2,6-Br ₂ -4-CH ₃	
253	3-C ₂ H ₅		287	2,6-Br ₂ -4-NH ₂	
254	3-CH ₃ OH		288	2,4-Cl ₂ -6-NH ₂	
255	3-CH(OH)CH ₃		289	2,4-Cl ₂	
256	3-CF ₃		290	3,5-Cl ₂	
257	3-CH ₂ CF ₃		291	3-(C ₂ H ₅) ₂ N	
258	3-CH(OH)CF ₃		292	2,4-F ₂	
259	3-CH ₂ CH ₂ F		293	2,3-F ₂	
260	3-CH ₂ NH ₂		294	2,3-(CH ₃ O) ₂	
261	3-CH ₂ N(CH ₃) ₂		295	3,4-(CH ₃) ₂	
262	3-NHCH ₃		296	2,4-(CH ₃) ₂	
263	3-NHC ₂ H ₅		297	2,4-(NH ₂) ₂	
264	3-NH ₂		298	3-(OC ₂ H ₅)-4-(OCH ₃)	
265	3-N(CH ₃) ₂		299	4-(OCH ₃)-3-(OC ₂ H ₅)	
266	3-SCH ₃		300	5-F-2-NH ₂	
267	2-F		301	2-CH ₃ O-4-NH ₂	
268	2-Br		302	3-CH ₃ O-4-NH ₂	
269	2-Cl		303	3-4-OC ₂ H ₅	
270	2-I		304	3-CH ₃ -4-NH ₂	
271	2-CH ₃ O		305	4-CH ₃ -3-NH ₂	
272	2-CH ₃		306	2-CH ₃ -3-NH ₂	
273	2-CH ₃ OH		307	2-NH ₂ -3-CH ₃	
274	2-CH(OH)CH ₃		308	F ₂	(l)
275	2-CF ₃		309	Br ₂	
276	2-CH ₂ CF ₃		310	Cl ₂	
277	2-CH ₂ NH ₂		311	2,3,5,6-F ₄	
278	2-CH ₂ N(CH ₃) ₂		312	2,3,5,6-Cl ₄	
279	2-NHCH ₃		313	2,4,5-F ₃	
280	2-NHC ₂ H ₅		314	2,4,5-Cl ₃	
			315	2,4,5-Br ₃	
			316	3,4,5-(CH ₃ O) ₃	(m)

表6の脚注

- (a) $^1\text{H-NMR}$ (7.0-7.0-6.7 (d, 3H, J=7), 3.05 (br d, 2H, J=10), 2.2 (d, 2H, J=7), 2.0-1.6 (m, 6H), 1.5-1.25 (m, 2H), 0.95-0.75 (m, 1H), 0.65-0.5 (m, 2H), 0.1-0.0 (m, 2H); MS: 263
- (b) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 -DMSO): 7.7 (d, 2H, J=8), 7.35 (d, 2H, J=8), 4.3-4.2 (m, 2H), 3.6-3.4 (m, 2H), 2.65 (d, 2H, J=6), 2.5-2.1 (m, 4H), 1.96-1.7 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 1H), 1.0-0.85 (m, 2H), 0.6-0.5 (m, 2H); HRMS: 計算値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClNO}$ として): 279.1390; 実測値: 279.1376
- (c) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 -DMSO): 7.15 (s, 4H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.2 (s, 3H), 3.6-3.4 (m, 2H), 2.65 (d, 2H, J=7), 2.55-2.1 (m, 5H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.4-1.25 (m, 1H), 1.0-0.85 (m, 2H), 0.6-0.45 (m, 2H)
- (d) 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$ として): C, 78.26, H, 9.37, N, 5.71; 実測値: C, 77.94, H, 9.49, N, 5.55
- (e) 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO} \cdot 0.125\text{H}_2\text{O}$ として): C, 81.67, H, 8.43, N, 4.33; 実測値: C, 81.86, 81.85, H, 8.64, 8.71, N, 4.13, 4.05
- (f) 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 0.38\text{H}_2\text{O}$ として): C, 72.72, H, 9.19, N, 4.99; 実測値: C, 72.98, 73.08, H, 9.04, 9.10, N, 4.97, 4.96
- (g) 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}$ として): C, 79.73, H, 10.30, N, 4.65; 実測値: C, 79.71, H, 10.18, N, 4.72

- (h) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.15 (d, 2H, J=8), 6.75 (d, 2H, J=8), 3.7 (d, 2H, J=7), 3.05 (br d, 2H, J=9), 2.25 (s, 3H), 2.15 (d, 2H, J=7), 2.0-1.6 (m, 5H), 1.45-1.3 (m, 2H), 0.9-0.7 (m, 1H), 0.5-0.35 (m, 2H), 0.1-0.0 (m, 2H); HRMS: 計算値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ として): 291.1657; 実測値: 291.1653
- (i) 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として): C, 74.96, H, 9.09, N, 4.85; 実測値: C, 74.77, H, 9.38, N, 4.75
- (j) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 7.15 (d, 2H, J=8), 6.8 (d, 2H, J=8), 3.75 (d, 2H, J=7), 2.9 (br d, 2H, J=10), 2.1 (d, 2H, J=7), 1.9-1.5 (m, 6H), 1.3-1.1 (m, 3H), 0.85-0.7 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.1-0.0 (m, 2H)
- (k) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): 6.95 (q, 1H, J=8), 6.65-6.5 (m, 1H), 6.5-6.4 (m, 1H), 3.65 (d, 2H, J=7), 3.05 (br d, 2H, J=10), 2.2 (d, 2H, J=7), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 3H), 1.5-1.3 (m, 2H), 0.9-0.7 (m, 1H), 0.65-0.5 (m, 2H), 0.10-0.0 (m, 2H); MS: 281
- (l) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6.15 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.8 (s, 2H), 3.75 (d, 3H, J=7), 3.15 (br d, 2H, J=10), 2.3 (d, 2H, J=7), 2.1-1.7 (m, 5H), 1.65-1.4 (m, 2H), 1.0-0.8 (m, 1H), 0.6-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H); HRMS: 計算値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として): 335.2096; 実測値: 335.2105
- (m) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 4.0 (d, 2H, J=7), 3.15 (br d, 2H, J=10), 2.3 (d, 2H, J=7), 2.05 (br t, 2H, J=7), 1.9-1.7 (m, 3H), 1.5-1.35 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H); HRMS: 計算値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}$ として): 335.1308; 実測値: 335.1304

表 7

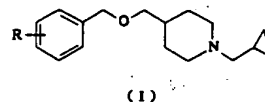


実施例	Ar	融点(℃)
317	2-ナフチル	69-71(a)
318	1-ナフチル	
319	2-4-ジクロロ-1-ナフチル	
320	4-インドリル	
321	5-インドリル	
322	5-イソキノリニル	53-54(b)
323	4-ピリジル	
324	3-ピリジル	
325	2-メチル-4-キノリニル	85-86(c)
326	4-キノリニル	
327	5-キノリニル	
328	5-ピリミジル	

表7の脚注

- (a) 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として): C, 80.09, H, 8.58, N, 4.67; 実測値: C, 80.30, 80.40, H, 8.58, 8.65, N, 4.52, 4.70
- (b) 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として): C, 71.82, H, 8.84, N, 11.17; 実測値: C, 71.84, 71.86, H, 9.07, 9.07, N, 10.98, 11.06
- (c) 元素分析値: 計算値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として): C, 73.63, H, 8.29, N, 9.03; 実測値: C, 73.59, 73.86, H, 8.33, 8.33, N, 8.71, 8.77

表 8



実施例	R	融点(℃)
		(a)
329	4-F	
330	4-Cl	
331	4-Br	
332	4-I	
333	H	
334	4-CH ₃ O	
335	4-C ₂ H ₅ O	
336	4-TBDMSO	
337	4-NH ₂	
338	4-(CH ₃) ₂ N	
339	4-NHC ₂ H ₅	
340	4-CH ₃	
341	4-C ₂ H ₅	
342	4-CH ₂ OH	
343	4-CH(OH)CH ₃	
344	4-CF ₃	
345	4-CH ₃	
346	4-CH ₂ N(CH ₃) ₂	
347	4-SC ₂ H ₅	
348	3-F	
349	3-Cl	
350	3-Br	
351	3-I	
352	3-CH ₃ O	
353	3-C ₂ H ₅ O	

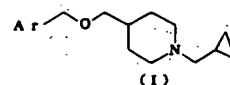
実施例		融点 (°C)
354	3-CH ₃	
355	3-CH(OH)CH ₃	
356	3-CF ₃	
357	3-CH ₂ NH ₂	
358	3-CH ₂ N(CH ₃) ₂	
359	3-NH ₂	
360	3-NHC ₂ H ₅	
361	3-NHC ₃ H ₇	
362	3-(CH ₂) ₂ N	
363	3-SCH ₃	
364	2-F	
365	2-C ₂ H ₅	
366	2-Br	
367	2-I	
368	2-CH ₃ O	
369	2-CH ₃	
370	2-CH ₂ OH	
371	2-CF ₃	
372	2-CH ₂ NH ₂	
373	2-NH ₂	
374	3,4-F ₂	
375	3,4-C ₂ H ₅	
376	3,4-(CH ₃ O) ₂	
377	2,4-C ₂ H ₅	
378	2,4-F ₂	
379	2,4-(CH ₃ O) ₂	
380	3,5-F ₂	
381	3,4-C ₂ H ₅	
382	3,4-(CH ₃) ₂	
383	2,4-(NH ₂) ₂	
384	3,4-(NH ₂) ₂	

実施例		融点 (°C)
385	4-(CH ₃) ₂ -3-NH ₂	
386	3,4-OC ₂ H ₅ O	
387	F ₄	
388	C ₂ H ₅	
389	3,4,5-(CH ₃ O) ₃	

表 8 の脚注

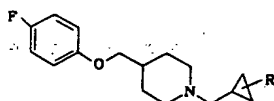
(a) bp 115-137°C (0.3 mmHg): ¹H-NMR: 7.33-7.06(m, 2H), 7.03-6.97(m, 2H), 4.45(s, 2H), 3.32(d, 2H, J=6); HRMS: 計算値(C₁₇H₁₄FN₂Oとして): 277.1842; 実測値: 277.1829; 元素分析値: 計算値(C₁₇H₁₄FN₂Oとして): C, 73.61, H, 8.72, N, 5.05; 実測値: C, 72.68, 72.51, H, 8.92, 8.98, N, 4.66, 4.96

表 9



実施例	Ar	融点 (°C)
390	2-ナフチル	
391	1-ナフチル	
392	2-キノリニル	
393	4-キノリニル	
394	2-ピリジル	
395	3-ピリジル	
396	4-ピリジル	
397	2-ピリミジル	
398	2-フリル	
399	2-チエニル	

表 10



実施例	R	融点 (°C)
400	1-CH ₃	
401	2-CH ₃	(a)
402	2,2-C ₂ H ₅ -1-CH ₃	(b)
403	2,2-(CH ₃) ₂ -3-(CH=C(CH ₃) ₂)	
404	2,2-(CH ₃) ₂ -3-(CH=CC ₂ H ₅)	
405	2,2-C ₂ H ₅	
406	2-F	
407	2-C ₂ H ₅	
408	1-OH	
409	2,2,3,3-(CH ₃) ₄	

表 10 の脚注

(a) ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): 6.95(t, 2H, J=8), 6.8(dd, 2H, J=8.6), 3.75(d, 2H, J=7), 3.2-3.0(m, 2H), 2.45(dd, 1H, J=9.6), 2.15(dd, 1H, J=9.7), 2.1-1.9(m, 2H), 1.9-1.7(m, 3H), 1.55-1.4(m, 2H), 1.05(d, 3H, J=7), 1.65-1.45(m, 2H), 0.25(t, 2H, J=7); 計算値(C₁₇H₁₄FN₂Oとして): 277.1842; 実測値: 277.1818

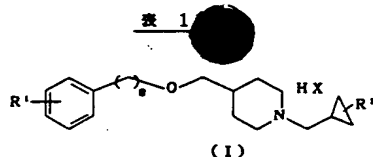
(b) ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): 7.0-6.9(m, 2H), 6.9-6.8(m, 2H), 3.75(d, 2H, J=7), 3.0-2.9(m, 2H), 2.55(dd, 2H, J=12.6), 2.1-1.95(m, 2H), 1.9-1.7(m, 4H), 1.4(s, 3H), 1.5-1.3(m, 1H), 1.25(s, 2H); HRMS: 計算値(C₁₇H₁₄FN₂Oとして): 345.1063; 実測値: 345.1064

実施例 410

1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン塩酸塩

1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル)ピペリジン(250mg, 0.95ミリモル)をエーテル(5ml)中に溶解した溶液を室温で攪拌した。1Nの塩化水素-エーテル溶液(5ml)を滴加した。沈殿を濾過しついで多量のエーテルで洗浄した。60°Cで真空乾燥して白色粉末(200mg)を得た。融点 162-164°C: ¹H-NMR(DMSO-d₆): 10.6-10.2(m, 1H), 7.35-6.85(m, 5H), 3.9(d, 2H, J=7), 3.6-3.4(m, 1H), 3.35-3.1(m, 2H), 3.05-2.75(m, 3H), 2.1-1.5(m, 4H), 1.2-1.0(m, 2H), 0.7-0.55(m, 2H), 0.25-0.1(m, 2H); 元素分析値: 計算値(C₁₆H₁₈FN₂O・HClとして): C, 63.88, H, 8.04, N, 4.66, F, 6.32, Cl, 11.79; 実測値: C, 64.08, H, 7.84, N, 4.58, F, 6.10, Cl, 11.96。

下記表 11 に記載の化合物は適当な酸を用いて実施例 410 に記載の手法によって製造することができる。



実施例	m	R ¹	R ²	HX	融点(℃)
410	0	4-F	H	HCℓ	162~164
411	0	4-Cℓ	H	HCℓ	145~146(a)
412	0	4-CH ₃ O	H	HCℓ	125~127(b)
413	0	3,4,5-(CH ₃ O) ₃	H	HCℓ	113~114(c)
414	0	4-CH ₃ OH	H	HCℓ	
415	0	H	H	HCℓ	
416	1	F	H	HCℓ	123~125(d)
417	1	4-CH ₃ O	H	HCℓ	
418	0	3-(CH ₃) ₂ N	H	HCℓ	
419	3	F	H	HCℓ	
420	0	4-CH ₃ S	H	HCℓ	157~158(e)
421	0	3,4-F ₂	H	HCℓ	151~152(f)
422	0	4-EtNH	H	HCℓ	130~133(g)
423	0	F ₃	H	HCℓ	173~174(h)
424	0	4-F	2,2-Cl ₂ -1-CH ₃	マレート	156~157(i)
425	0	4-F	2-CH ₃	フマレート	115~117(j)

表11の脚注

(a) 元素分析値：計算値(C₁₇H₂₁ClNO・HCℓとして)：C. 60.96, H. 7.03, N. 4.44, Cl. 22.49; 実測値：C. 60.85, H. 7.30, N. 4.43, Cl. 22.53。

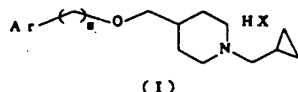
C. 51.60, H. 5.07, N. 3.97, F. 25.54, Cl. 9.39。

(i) 元素分析値：計算値(C₁₇H₂₁FCℓ₂NO・C₂H₄O₂として)：C. 54.56, H. 5.66, N. 3.03, Cl. 15.34, F. 4.11; 実測値：C. 54.47, H. 5.67, N. 3.02, Cl. 15.00, F. 4.10。

(j) 元素分析値：計算値(C₁₇H₂₁FNO・C₂H₄O₂として)：C. 61.75, H. 6.91, N. 3.43, F. 4.65; 実測値：C. 62.28, 62.15, H. 7.03, 7.04, N. 3.40, 3.38, F. 4.24, 4.09。

下記の表12に記載の化合物は適当な酸を用いて実施例410に記載の手法によって製造することができる。

表 12



実施例	m	Ar	HX	融点(℃)
426	0	2-ナフチル	HCℓ	206~208(a)
427	0	4-ピリジル	HCℓ	
428	0	4-キノリニル	HCℓ	

表12の脚注

(a) 元素分析値：計算値(C₂₄H₂₃NO・HCℓとして)：C. 72.38, H. 7.90, N. 4.22, Cl. 10.68; 実測値：C. 72.27,

(b) 元素分析値：計算値(C₂₄H₂₃NO₂・HCℓ・0.25H₂Oとして)：C. 64.54, H. 8.44, N. 4.43, Cl. 11.20; 実測値：C. 64.53, 64.54, H. 8.43, 8.50, N. 4.32, 4.44, Cl. 11.58, 11.58。

(c) ¹H-NMR(DMSO-d₆)：10.9-10.6(m, 1H), 6.25(s, 2H), 5.5-5.1(m, 2H), 3.9-3.5(m, 5H), 2.75(s, 6H), 3.55(s, 3H), 3.1-2.8(m, 4H), 2.1-1.6(m, 4H), 1.2-1.0(m, 1H), 0.7-0.55(m, 2H), 0.45-0.3(m, 2H); 元素分析値：計算値(C₁₈H₂₁NO₂・1.3HCℓとして)：C. 59.61, H. 7.97, N. 3.66, Cl. 12.04; 実測値：C. 59.31, 59.18, H. 8.10, 8.07, N. 3.50, 3.53, Cl. 11.67, 11.64。

(d) 元素分析値：計算値(C₁₇H₂₁FNO・HCℓとして)：C. 65.06, H. 8.03, N. 4.46; 実測値：C. 65.16, 64.98, H. 8.18, 8.29, N. 4.29, 4.12。

(e) 元素分析値：計算値(C₁₇H₂₁NOS・HCℓとして)：C. 62.27, H. 7.68, N. 4.27, S. 9.78, Cl. 10.81; 実測値：C. 62.30, H. 7.91, N. 4.17, S. 9.59, Cl. 10.83。

(f) 元素分析値：計算値(C₁₇H₂₁F₂NO・HCℓとして)：C. 60.47, H. 6.66, N. 4.41, F. 11.96, Cl. 11.16; 実測値：C. 60.43, H. 6.78, N. 4.25, F. 11.98, Cl. 10.91。

(g) 元素分析値：計算値(C₁₇H₂₁N₂O・2HCℓ・0.5H₂Oとして)：C. 58.37, H. 8.44, N. 7.56; 実測値：C. 58.24, 58.50, H. 9.07, 8.74, N. 7.07, 6.96。

(h) 元素分析値：計算値(C₁₇H₂₁F₃NO・HCℓとして)：C. 51.69, H. 5.15, N. 3.76, F. 25.55, Cl. 9.54; 実測値：

H. 8.09, N. 4.14。

実施例429には、実施例1の生成物を製造するための別法が記載されている。

実施例 429

1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロフェノキシメチル)ピペリジンの合成

A. エチル 1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

(1) エチルイソニベコテート(65g、413ミリモル)およびピリジン(65.3g、66.8ml、826ミリモル)をエーテル(500ml)中に溶解した溶液を窒素雰囲気下で約0℃において攪拌した。シクロプロピル-カルボン酸クロライド(43.2g、37.5ml、413ミリモル)をエーテル(500ml)中に溶解した溶液を30分かけて滴加した。反応混合物を攪拌し、その間に21時間かけて徐々に室温に加熱した。次いでそれを水(1ℓ)上に注ぎついで混合した。各層を分離し、有機層を1N塩酸溶液(1ℓ)で1回、次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(1ℓ)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥しついで濾過した。溶液を真空中で除去して透明な淡黄色液体を得た。真空蒸留(沸点140~145℃、0.4mmHg)を行って、透明無色液体(45g、48%収率)を得た。¹H-NMR：4.5-4.25(m, 1H), 4.15(q, 2H, J=7), 3.35-3.05(m, 1H), 2.96-2.7(m, 1H), 2.65-2.45(m, 1H), 2.0-1.85(m, 2H), 1.75-1.5(m, 3H),

1.25(t, 3H, J=7), 1.0-0.9(m, 2H), 0.75-0.6(m, 2H);
HRMS: 計算値(C₁₅H₁₉NO₂): 225.1365; 実測値:
225.1365.

(2) 別法として、この化合物は以下のようにして製造
することができる。

エチルイソニペゴテート(48g, 0.31モル)、(プロモ
メチル)シクロプロパン(85%, 50g, 0.31モル) および
炭酸カリウム(48g, 0.35モル)を乾燥エチルアルコール
(500ml)中において室温で23時間攪拌した。混合物をセ
ライトで濾過し、酢酸エチルですすぎついで真空中で濃
縮した。得られた混合物を酢酸エチル(1l)で希釈し、
H₂O(2×250ml)で抽出し、乾燥し(H₂SO₄)ついで真空中
で濃縮した。粗生成物を蒸留(0.8mmHgで沸点90~115℃)
して生成物(33.8g, 52%)を無色油状物として得た。こ
れは前記実施例420A(1)に記載のと同様の¹H-NMRおよび
MSデータを与えた。

B. 1-(シクロプロピルメチル)-4-ヒドロキシメチ
ルピペリジン

(1) テトラヒドロフラン中のリチウムアルミニウムヒ
ドリドの溶液(1M, 54.6ml, 54.6ミリモル)を窒素雰
囲気下で攪拌しながらシリンジでテトラヒドロフラン
(100ml)に加えた。この溶液を0~5℃に冷却した。エ
チル1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-カル
ボキシレート(11.5g, 55ミリモル)をテトラヒドロフラ
ン(100ml)中に溶解した溶液を15分かけて滴加した。反

応混合物を還流温度にし、4時間攪拌した。混合物
を周囲温度に冷却し、酢酸エチル(100ml)次に水(20ml)
を滴加した。得られた懸濁液をセライトで濾過した。濾
液を真空中で濃縮した。真空蒸留(沸点100℃, 0.1mmHg)
を行って生成物(6.15g)を得た。¹H-NMR: 3.5(d, 2H,
J=7), 3.1(d, 2H, J=7), 2.4(d, 2H, J=7), 2.1-1.6(m, 6H),
1.55-1.45(m, 3H), 0.95-0.85(m, 1H), 0.55-0.45(m, 2H),
0.25-0.15(m, 2H); HRMS: 計算値(C₁₅H₁₉NO₂として):
169.1467; 実測値: 169.1467.

(2) 別法として、この化合物は以下のように製造する
ことができる。

前記工程Aで得たエステル(47.6g, 0.225モル)を乾
燥Et₂O(500ml)中に溶解した0℃溶液に、リチウムアル
ミニウムヒドリド(8.55g, 0.225モル)を1時間かけて
滴加した。1.5時間後、反応混合物をH₂O(100ml)で慎重
に停止し、セライトで濾過しついでEt₂Oですすぎた。濾
液をEt₂Oで希釈して全容量を1lにし、各相を分離した。
有機層をブラインで抽出し、乾燥し(H₂SO₄)ついで真空中
で濃縮した。粗生成物を蒸留(1.2mmHgで沸点108~
127℃)して生成物を無色油状物(29.3g, 77%)として得、
この物は前記実施例420B(1)に記載のと同様の¹H-NMRお
よびMSデータを得た。

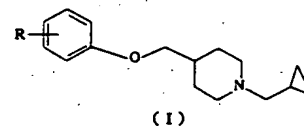
C. 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロ
フェノキシメチル)ピペリジン

4-フルオロフェノール(4.08g, 36.4ミリモル)、エ

程B(1)または(2)で得た1-(シクロプロピルメチル)-
4-ヒドロキシメチルピペリジン(6.15g, 36.4ミリモ
ル)およびトリフェニルホスフィン(14.43g, 55ミリモ
ル)をベンゼン(100ml)中に溶解した溶液を氷水冷浴による
冷却下で攪拌した。ジエチルアゾカルボキシレート
(9.58g, 8.7ml, 55ミリモル)をシリンジで滴加した。
反応混合物を加熱還流しついで約72時間攪拌した。混合
物を周囲温度に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残留
物を酢酸エチル(200ml)中に溶解し、有機溶液を水
(100ml)で2回次に2N水酸化ナトリウム溶液(100ml)で
2回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しついで
溶媒を真空中で除去した後に固形物を得た。勾配溶離
系(クロロホルム:メタノール:95:5~4:1)を用い
たカラムクロマトグラフィーにかけて生成物740mg(8%
収率)を得た。融点34~36℃。これは実施例1Dで得た
生成物の場合と同一の¹H-NMRおよびMSデータを与えた。

下記表13に記載の化合物は、適当なフェノールを用い
て実施例429に記載の手法によって製造することができ
る。

表 13



実施例	R	融点(℃)
429-C	4-F	34~36
430	4-NO ₂	68~70
431	4-CO ₂ CH ₃	
432	4-CON(CH ₃) ₂	
433	4-CN	109~111(a)

表13の脚注

(a) 実施例515も参照されたい。

実施例434およびそれに続く実施例には式(I)(式中
X=COまたはCHOH)で表されるさらに別の化合物の製造
が記載されている。

実施例 434

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロ
フェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジンの合成

A. (1) 1-(4'-フルオロフェニル)-2-(4'-ピリ
ジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(4.44g, 6.16ml, 44ミリモル)
を無水テトラヒドロフラン(50ml)中に溶解した溶液を窒

窒素雰囲気下で火炎乾燥したフラスコ中において攪拌しながら約0℃に冷却した。ヘキサン中のn-ブチルリチウムの溶液(2.5M、17.6ml、44ミリモル)を滴加し、次に反応混合物を約0℃で15分間攪拌した。4-ピコリン(3.92g、40ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(50ml)中に溶解した溶液を滴加し、次に反応混合物を約0℃で約15分間攪拌した。

エチル4-フルオロベンゾエート(6.73g、5.87ml、40ミリモル)をテトラヒドロフラン(100ml)中に溶解した溶液を窒素雰囲気下で約0℃において攪拌した。前記で製造したピリジンメチルリチウム溶液をカニューレで滴加した。次に反応混合物を攪拌し、その間約3時間周囲温度に加温した。反応混合物を2N水酸化ナトリウム溶液(200ml)に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しつつで真空中で濃縮した。

残留物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィー処理して生成物の黄色固形物(1.0g、 $R_f=0.2$)を得た。融点 90~93℃; $^1\text{H-NMR}$: 8.65-8.5(m, 2H), 8.05(dd, 2H, J=8.6), 7.25-7.1(m, 4H), 4.3(s, 2H); MS: 215; IR (KBr): 1684(s), 1596(s), 1505(m), 1417(m)。

カラムを酢酸エチル-メタノール(4:1)で溶離し、溶媒を真空中で除去した後はガラス状固形物の4-フルオロフェニルビス-(4-ピリジルメチル)メタノール(1.1g)が得られた。融点 35~36℃; $^1\text{H-NMR}$: 8.2(d, 4H,

J=6), 7.25(dd, 2H, J=8.6), 7.0(dd, 2H, J=7), 6.85(d, 2H, J=6), 3.8-3.6(m, 1H), 3.4(q, 4H, J=10); MS: 308; IR (KBr): 3420(br, s), 2928(m), 1603(s), 1560(m), 1510(s), 1419(s); 元素分析値: 計算値($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FNO} \cdot 0.5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として): C, 71.91, H, 5.72, N, 8.38; 実測値: C, 71.75, 72.00, H, 5.60, 5.64, N, 8.44, 8.61。

別法として、実施例434Aの工程(2)を用いて適当な中間体を製造することができる。

A. (2) 1-(4'-フルオロフェニル)-2-(4'-ピリジル)エタノン

ナトリウムビス(トリメチルシリルアミド)をテトラヒドロフラン中に溶解した溶液(1M、400ml、0.4モル)を窒素雰囲気下で攪拌しながら約0℃に冷却した。4-ピコリン(37.25g、38.9ml、0.4モル)を無水テトラヒドロフラン(560ml)中に溶解した溶液を30分かけて滴加した。反応混合物を0~10℃で30分間攪拌した。

エチル4-フルオロベンゾエート(33.6g、29.3ml、0.2モル)を無水テトラヒドロフラン(400ml)中に溶解した溶液を窒素雰囲気下で攪拌しながら約0℃に冷却した。4-ピリジンメチルナトリウムの上記溶液を、内部温度が15℃を越えないようにして別の漏斗で滴加した。次に反応混合物を周囲温度で約3時間攪拌した。反応混合物を水(1l)上に注ぎつつで酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しつつで真空中で濃縮した。真空留置(沸点140℃、0.1mmHg)を

行って生成物(25.3g)を得、それを冷却して固化した。

これはあらゆる点において実施例434A(1)で得た生成物に一致した。

B. 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキシエチル)ピリジニウムブロマイド

前記工程A(1)またはA(2)で得た1-(4'-フルオロフェニル)-2-(4'-ピリジル)エタノン(5g、23.3ミリモル)およびプロモメチルシクロプロパン(18.8g、13.5ml、140ミリモル)の混合物を窒素雰囲気下で還流温度において約1時間攪拌した。周囲温度に冷却して淡黄色固形物が得られた。濾過し次に多量のエーテルで摩砕して淡黄色固形物が得られた。 $^1\text{H-NMR}$: 9.45(d, 2H, J=6), 8.35-8.0(m, 4H), 7.2(br t, 2H, J=7), 5.0-4.8(m, 4H), 1.65-1.4(m, 1H), 0.85-0.65(m, 4H)。

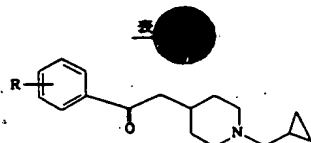
C. 1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキシエチル)ピベリジン

二酸化白金(1g)を脱気エタノール(100ml)中に懸濁し、この懸濁液を、水素吸収が止むまで水素雰囲気下で攪拌した。前記工程Bで得た1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキシエチル)ピリジニウムブロマイドを脱気エタノール(200ml)中に溶解した溶液を加え、その混合物を水素雰囲気下で攪拌した。理論量の水素が吸収された後に、懸濁液をセライトで濾過した。溶媒を真空中で除去して生成物をそ

の塩酸塩として白色固形物で得た。

この固形物を水中に溶解し、その溶液を2N水酸化ナトリウム溶液で塩基性にし、次にクロロホルムで3回抽出した。合一した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥しそして濾過した。溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:9:1)にかけて淡黄色固形物の生成物($R_f=0.25$, 2.83g)を得た。融点 73~75℃; IR(KBr): 3072(w), 3006(w), 2995(w), 2943(s), 2903(s), 2840(w), 2806(w), 1679(s), 1594(s), 1504(s), 1462(s), 1448(w), 1427(w), 1410(s); $^1\text{H-NMR}$: 8.0(dd, 2H, J=8.6), 7.15(br t, 2H, J=8), 3.1(br d, 2H, J=9), 2.9(d, 2H, J=7), 2.35(d, 2H, J=7), 2.1-1.6(m, 6H), 1.55-1.35(m, 2H), 1.0-0.8(m, 1H), 0.65-0.4(m, 2H), 0.25-0.0(m, 2H); MS: 275; 元素分析値: 計算値($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FNO} \cdot 0.25 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として): C, 72.96, H, 8.10, N, 5.00, F, 6.78; 実測値: C, 73.16, 72.99, H, 8.10, 8.06, N, 5.11, 5.13, F, 6.58, 6.52。

下記表14に記載の化合物は適当なベンゾエートエステルから出発し、実施例434A(1)またはA(2)、BおよびCに記載の手法を順次用いて製造することができる。



実施例	R	塩	融点(℃)
434	4-F		73~75
435	4-Cl	HBr	154~155(a)
436	4-Br		
437	4-I		
438	H		
439	4-N(CH ₃) ₂		104~106(b)
440	4-NHCOCH ₃		
441	4-NH ₂		
442	4-OCH ₃	HBr	167~168(c)
443	4-OTBDMS		(d)
444	4-OC ₂ H ₅		
445	4-SC ₂ H ₅		
446	4-SC ₃ H ₇		
447	4-CH ₂ NH ₂		
448	3,5-(CF ₃) ₂		
449	4-CH ₃		
450	4-C ₂ H ₅		
451	4-CF ₃		35~36(e)
452	3-Cl		
453	2-Cl		
454	3-Br		
455	2-Br		
456	3-I		

実施例	R	塩	融点(℃)
488	3,4-(OCH ₃) ₂		
489	4-(C ₂ H ₅) ₂ N		
490	3,4-F ₂		
491	2,4-F ₂		
492	3,5-F ₂		
493	3,4-(CH ₃) ₂		
494	3,5-(CH ₃) ₂		
495	3,5-(NH ₂) ₂		
496	3-CH ₃ O-4NH ₂		
497	F ₃		
498	Cl ₃		
499	2,3,4,5-F ₄		
500	2,3,5-Cl ₃		
501	2,3,4-F ₃		
502	2,4,5-F ₃		
503	4-C ₂ H ₅	HBr	233~234(g)

表14の脚注

- (a) ¹H-NMR(CDC₂Cl₂, 300 MHz): 7.88(d, 2H, J=8), 7.45(d, 2H, J=8), 3.77-3.68(m, 2H), 3.02(d, 2H, J=7), 2.90(d, 2H, J=8), 2.85-2.71(m, 2H), 2.40-1.97(m, 5H), 1.59(br, m, 1H), 1.40-1.30(m, 1H), 0.85-0.78(m, 2H), 0.48-0.40(m, 2H); 元素分析値: 計算値(C₁₇H₂₂Cl₂N₂O·HBrとして): C, 54.78, H, 6.22, N, 3.76; 実測値: C, 54.50, H, 6.21, N, 3.85.
- (b) ¹H-NMR(CDC₂Cl₂, 300 MHz): 7.9(d, 2H, J=9), 6.65(d, 2H, J=9), 3.2(br, d, 2H, J=11), 3.1(s, 6H), 2.85(d, 2H, J=7), 2.4(d, 2H, J=7), 2.3-1.95(m, 4H), 1.9-1.7(m,

実施例	R	融点(℃)
457	2-I	
458	3-N(CH ₃) ₂	
459	3-NHCOCH ₃	
460	3-NH ₂	
461	3-OCH ₃	
462	3-OTBDMS	
463	3-OC ₂ H ₅	
464	3-SC ₂ H ₅	
465	3-CH ₂ NH ₂	
466	3-CH ₂ N(CH ₃) ₂	
467	3-CF ₃	
468	2-Cl-5-Br	
469	3-Br-4-CH ₃	
470	4-t-C ₄ H ₉ O	
471	4-t-C ₄ H ₉	HBr 142~144(f)
472	2-Cl-4-F	
473	3-Cl-4-F	
474	3-Cl-4-OTBDMS	
475	4-Cl-2-OCH ₃	
476	3-Cl-4-CH ₃	
477	2-Cl-5-(CH ₃ S)	
478	2-Cl-4-(NH ₂)	
479	4-Cl-3-NH ₂	
480	3,5-Br ₂ -4-OTBDMS	
481	3,4-Cl ₂	
482	2,4-Cl ₂	
483	3,5-Cl ₂	
484	2,5-Cl ₂	
485	3,5-Cl ₂ -4-OTBDMS	
486	3,4-(OC ₂ H ₅) ₂	
487	3,4-(OCH ₃) ₂	

- 2H), 1.7-1.45(m, 2H), 1.1-0.9(m, 1H), 0.7-0.6(m, 2H), 0.3-0.1(m, 2H); HRMS: 計算値(C₁₇H₂₂N₂Oとして): 300.2202; 実測値: 300.2218; 元素分析値: 計算値(C₁₇H₂₂N₂O·0.5·H₂Oとして): C, 73.75, H, 9.28, N, 9.05; 実測値: C, 73.22, H, 9.05, N, 8.87.
- (c) ¹H-NMR(CDC₂Cl₂, 300 MHz): 7.91(d, 2H, J=8), 6.94(d, 2H, J=8), 3.91(s, 3H), 3.76-3.68(m, 2H), 2.95(d, 2H, J=7), 2.90(d, 2H, J=7), 2.85-2.75(m, 2H), 2.40-2.15(m, 3H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.60(br, m, 1H), 1.40-1.31(m, 1H), 0.84-0.77(m, 2H), 0.50-0.43(m, 2H); 元素分析値: 計算値(C₁₈H₂₂N₂O·HBrとして): C, 58.70, H, 7.12, N, 3.80; 実測値: C, 58.75, 58.54, H, 7.19, 7.14, N, 3.81, 3.81.
- (d) ¹H-NMR(CDC₂Cl₂, 300 MHz): 7.85(br, d, 2H, J=8), 6.85(br, d, 2H, J=8), 3.05(br, d, 2H, J=10), 2.85(d, 2H, J=7), 2.25(d, 2H, J=7), 2.1(br, t, 3H, J=7), 1.85-1.7(m, 2H), 1.5-1.3(m, 2H), 1.0(s, 9H), 0.95-0.8(m, 2H), 0.55-0.45(m, 2H), 0.25(s, 6H), 0.15-0.05(m, 2H); HRMS: 計算値(C₂₂H₂₂N₂O₂Siとして): 387.2594; 実測値: 387.2591.
- (e) ¹H-NMR(CDC₂Cl₂, 300 MHz): 8.05(d, 2H, J=8), 7.75(d, 2H, J=8), 3.1(br, d, 2H, J=10), 2.95(d, 2H, J=7), 2.3(d, 2H, J=7), 2.2-1.95(m, 3H), 1.9-1.7(m, 2H), 2.6-2.35(m, 2H), 1.0-0.8(m, 1H), 0.6-0.45(m, 2H), 0.2-0.05(m, 2H); HRMS: 計算値(C₁₈H₂₂F₂N₂Oとして):

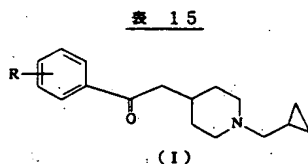
325.1676; 実測値: 325.1676; 元素分析値: 計算値 ($C_{17}H_{21}F_3NO \cdot 0.25 \cdot H_2O$ として): 65.54, H. 6.87, N. 4.24, F. 17.27; 実測値: C. 65.57, 65.52, H. 6.89, 6.89, N. 4.31, 4.36, F. 17.34.

(f) $^1H-NMR(CDCl_3, 300 MHz)$: 7.89(d, 2H, J=8), 7.49(d, 2H, J=8), 3.77-3.69(m, 2H), 3.02(d, 2H, J=6), 2.90(d, 2H, J=8), 2.84-1.30(m, 9H), 1.35(s, 9H), 0.85-0.78(m, 2H), 0.48-0.41(m, 2H); HRMS: 計算値 ($C_{17}H_{21}NO$ として): 313.2406; 実測値: 313.2406; 元素分析値: 計算値 ($C_{17}H_{21}NO \cdot HBr \cdot 0.5H_2O$ として): C. 62.52, H. 8.25, N. 3.47; 実測値: C. 62.70, 62.47, H. 8.00, 7.94, H. 3.34, 3.33.

(g) $^1H-NMR(CDCl_3, 300 MHz)$: 8.03(d, 2H, J=8), 7.70(d, 2H, J=8), 7.65-7.40(m, 5H), 3.78-3.69(m, 2H), 3.08(d, 2H, J=7), 2.90(d, 2H, J=8), 2.87-2.75(m, 2H), 2.43-1.98(m, 5H), 1.58(br s, 1H), 1.43-1.32(m, 1H), 0.95-0.87(m, 2H), 0.49-0.41(m, 2H); 元素分析値: 計算値 ($C_{17}H_{21}NO \cdot HBr$ として): C. 66.66, H. 6.81, N. 3.38; 実測値: C. 66.23, 66.22, H. 6.86, 7.08, N. 3.41, 3.42.

実施例 504

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン臭化水素酸塩



実施例	R	塩	融点(℃)
504	4F	HBr	141~143
505	4- CF_3	HCl	140~142(a)
506	4-N(CH_3) ₂	HBr	113~115(b)

表15の脚注

(a) 元素分析値: 計算値 ($C_{17}H_{21}F_3NO \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として): C. 58.29, H. 6.52, N. 3.77, F. 15.27, Cl. 9.56; 実測値: C. 58.49, 58.22, H. 6.34, 6.33, N. 3.84, 3.80, F. 15.24, 15.32, Cl. 9.50, 9.28.

(b) 元素分析値: 計算値 ($C_{17}H_{21}N_2O \cdot 2HBr \cdot 0.5H_2O$ として): C. 48.42, H. 6.63, N. 5.94, Br. 33.91; 実測値: C. 48.83, 48.73, H. 6.89, 6.76, N. 5.65, 5.44, Br. 33.10, 33.27.

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン(24.1g、87.6ミリモル)、臭化水素酸溶液(0.4M、62ml)およびエタノール(50ml)の混合物を穏和な加熱下で攪拌して全ての固形物を溶解した。溶液を穏和な加熱下で真空中において除去して白色固形物を得た。固形物を2-プロパノール中に懸濁しつつ混合し、再び穏和な加熱下で溶液を真空中において除去して白色固形物を得た。エーテルで摩砕し次に濾過して生成物を得た。乾燥オーブン中で約60℃において真空乾燥して白色粉末(25.9g)を得た。融点 141~143℃; IR(KBr): 3067(w), 3038(w), 2986(m), 2939(s), 2921(s), 2702(s), 2645(s), 2592(s), 2567(s), 2520(s), 1683(s), 1601(s), 1509(s), 1470(m), 1459(s), 1436(s), 1412(s); $^1H-NMR(DMSO-d_6)$: 9.5-9.2(m, 1H), 8.2-8.0(br t, 2H, J=7), 7.4(br t, 2H, J=7), 3.6-2.8(m, 8H), 2.25-1.4(m, 4H), 1.25-1.0(m, 1H), 0.7-0.5(m, 2H), 0.45-0.3(m, 2H); 元素分析値: 計算値 ($C_{17}H_{21}FNO \cdot HBr$ として): C. 57.31, H. 6.51, N. 3.93, F. 5.33, Br. 22.43; 実測値: C. 57.57, H. 6.65, N. 3.86, F. 5.15, Br. 22.16.

下記表15に記載の化合物は適当な酸を用いて、実施例504の手法によって製造することができる。

実施例 507

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-ヒドロキシフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン塩酸塩

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-t-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)-2'-オキシエチル)ピペリジン(前記実施例443からの)を、テトラヒドロフラン中のテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドの溶液(1M、3ml、3ミリモル)と約14.5時間反応させた。溶液を真空中で除去した。残留物を水中に溶解し、1N塩酸溶液を加えてpH=7にした。酢酸エチルで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しつつ真空中で濃縮して淡褐色油状物を得た。

この油状物をエーテル(5ml、1:1(v/v))中に溶解した。塩化水素をエーテル中に溶解した溶液(1M、5ml、5ミリモル)を攪拌しながら加えた。溶液を真空中で除去し、残留物をアセトンで摩砕しつつ濾過した。真空乾燥して白色固形物(25g)を得た。融点 209~211℃; $^1H-NMR(DMSO-d_6, 300 MHz)$: 10.4(s, 1H), 7.9(d, 2H, J=8), 6.85(d, 2H, J=8), 3.55-3.45(m, 1H), 3.0-2.8(m, 1H), 1.95-1.85(m, 2H), 1.7-1.5(m, 2H), 1.15-1.0(m, 1H), 0.7-0.6(m, 2H), 0.45-0.35(m, 2H); HRMS: 計算値 ($C_{17}H_{21}NO$ として): 273.1729; 実測値: 273.1727.

実施例 508

1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-シアノフェノキシメチル)ピペリジン

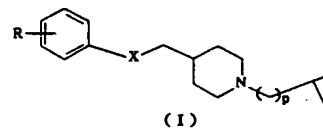
窒素雰囲気下において水素化リウム(油中50%、0.48g、30ミリモル)をヘキサメチルシロキサン(2回洗浄(それぞれ溶媒を蒸発する))し、N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中に攪拌しながら懸濁した。1-(シクロプロピルメチル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン(実施例429B)(1.6g、9.5ミリモル)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)中に溶解した溶液を滴加した。ガス発生が起こった。4-フルオロベンゾニトリル(1.21g、10ミリモル)を加え、次に反応混合物を100℃で17時間攪拌した。水を加えた。溶媒を真空蒸留した。残留物を水中に取り入れ、1N水酸化ナトリウム溶液で塩基性にして酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層をH₂SO₄で乾燥しそして濾過した。溶媒を真空中で除去して褐色油状物を得た。

真空中で溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 9:1)にかけて褐色油状物を得た。この油状物をエーテル-ヘキサノールから結晶化しついで濾過した。真空乾燥して白色粉末の生成物(1.23g)を得た。融点 109~111℃; IR(KBr): 3074(w), 2997(m), 2962(w), 2939(s), 2918(s), 2883(s), 2826(s), 2779(m), 2232(s), 1607(s), 1574(m), 1511(s); NMR(CDC₃F₃, 300 MHz): 7.75(d, 2H, J=8), 6.9(d, 2H, J=8), 3.85(d, 2H, J=7), 3.1(br d, 2H, J=10), 2.25(d, 2H, J=7), 2.0(td, 2H, J=8), 1.9-1.75(m, 3H), 1.5-1.35(m, 2H), 0.9-0.8(m, 1H), 0.55-0.45(m, 2H), 0.15-0.05(m, 2H);

HRMS: 計算値(C₁₇H₂₂N₂Oとして): 270.1732; 実測値: 270.1727; 元素分析値: 計算値(C₁₇H₂₂N₂Oとして): C, 75.52, H, 8.20, N, 10.36; 実測値: C, 75.36, H, 8.35, N, 10.27。

下記表16に記載の化合物は適当なベンゼン誘導体を用いて実施例1、429または508に記載の手法によって製造することができる。

表 16



実施例	R	X	p	塩	融点(℃)
509	4-F	S	1		(a)
510	4-F	NMe	1		
511	4-F	CHO	1		114~116(b)
512	4-NO ₂	O	1		68~70(c)
513	4-F	NH	1		
514	1-テトラゾール	O	1		
515	4-CN	O	1		109~111(d)
516	4-COCH ₃	O	1		41~43(e)
517	4-SO ₂ (OCH ₂ C ₆ H ₅)	O	1		
518	4-CO ₂ CH ₂ Ph	O	1		
519	4-COO	O	1		
520	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O	1		118~119(f)

実施例	R	X	p	塩	融点(℃)
521	4-F	O	3		
522	4-F	C=O	0		
523	4-F	SO	1		(g)
524	4-F	SO ₂	1		73(h)
525	4-F	C=O	2	HBr	108~109(i)
526	4-F	O	2		(j)
527	4-F	O	2	フマレート	124~126(k)

表16の脚注

(a) ¹H-NMR(CDC₃F₃, 200 MHz): 7.3(dd, 2H, J=8.6), 7.0(t, 2H, J=8), 3.1(br d, 2H, J=10), 2.8(d, 2H, J=7), 2.15(d, 2H, J=7), 2.0-1.8(m, 4H), 1.6-1.3(m, 3H), 0.95-0.8(m, 1H), 0.6-0.45(m, 2H), 0.15-0.05(m, 2H); HRMS: 計算値(C₁₆H₂₂FNSとして): 279.1457; 実測値: 279.1460。

(b) 元素分析値: 計算値(C₁₇H₂₂FNOとして): C, 73.61, H, 8.72, N, 5.05, F, 6.84; 実測値: C, 72.64, 72.96, H, 8.77, 8.61, N, 5.00, 4.92, F, 6.86。

(c) 元素分析値: 計算値(C₁₆H₂₂N₂O₂・0.75H₂Oとして): C, 63.26, H, 7.74, N, 9.22; 実測値: C, 63.14, 63.10, H, 7.40, 7.39, N, 9.35, 9.28。

(d) 元素分析値: 計算値(C₁₇H₂₂N₂Oとして): C, 75.52, H, 8.20, N, 10.36; 実測値: C, 75.36, H, 8.35, N, 10.27(実施例433も参照されたい)。

(e) 元素分析値: 計算値(C₁₆H₂₂NO₂として): C, 75.23, H, 8.77, N, 4.87; 実測値: C, 75.10, H, 8.87, N,

4.76。

(f) 元素分析値: 計算値(C₁₆H₂₂N₂O₂Sとして): C, 61.33, H, 8.01, N, 7.95, S, 9.10; 実測値: C, 60.84, 60.64, H, 7.98, 7.94, N, 7.63, 7.64, S, 9.03。

(g) 元素分析値: 計算値(C₁₆H₂₂FNOSとして): C, 61.71, H, 7.12, N, 4.49, F, 6.10, S, 10.30; 実測値: C, 61.57, H, 7.26, N, 4.39, F, 6.40, S, 10.36。

(h) ¹H-NMR(CDC₃F₃, 200 MHz): 7.65(dd, 2H, J=7.2), 7.25(dd, 2H, J=8.2), 3.1(br t, 2H, J=9), 2.85(dd, 1H, J=10.2), 2.5(dd, 1H, J=10.8), 2.4-2.2(m, 2H), 2.15-1.9(m, 5H), 1.8-1.7(m, 1H), 1.55-1.4(m, 2H), 0.9-0.8(m, 1H), 0.6-0.45(m, 2H), 0.15-0.05(m, 2H); HRMS: 計算値(C₁₆H₂₂FNOSとして): 295.1406; 実測値: 295.1409。

(i) 元素分析値: (C₁₆H₂₂FNOS・HBrとして): C, 58.38, H, 6.53, N, 3.78, F, 5.13, Br, 21.57; C, 58.13, 58.35, H, 6.51, 6.38, N, 3.70, 3.61, F, 4.95, 4.93, Br, 21.59。

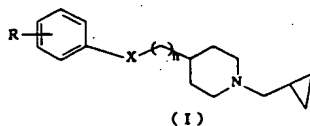
(j) ¹H-NMR(CDC₃F₃, 300 MHz): 6.9(br t, 2H, J=8), 6.75(dd, 2H, J=8.6), 3.7(d, 2H, J=7), 2.9(br d, 2H, J=9), 2.5-2.35(m, 2H), 2.0-1.85(m, 2H), 1.85-1.65(m, 3H), 1.5-1.3(m, 4H), 0.7-0.5(m, 1H), 0.45-0.3(m, 2H), 0.1-0.0(m, 2H); HRMS: 計算値(C₁₇H₂₂FNOSとして): 277.1842; 実測値: 277.1837。

(k) 元素分析値: 計算値(C₁₇H₂₂FNOS・C₆H₆Oとして):

C. 64.11, H. 7.17, N. 3.56, F. 4.83; 実測値: C. 64.05, 64.30, H. 7.30, 7.41, N. 3.90, F. 4.83, 4.85。

下記表17に記載の化合物は、適当なヒドロキシ芳香族化合物を用いて実施例1Cに記載の手法によって製造することができる。

表 17



実施例	R	X	n	融点(℃)
528	4-ピペリジニル	0	1	
529	4-C ₆ H ₅	0	1	
530	4-C ₆ H ₅ O	0	1	62~63(a)
531	4-C ₆ H ₅ S	0	1	
532	4-(4'-FC ₆ H ₄)	0	1	81~83(b)
533	4-(4'-CH ₃ OC ₆ H ₄)	0	1	122~123(c)
534	4-(4'-CH ₃ SC ₆ H ₄)	0	1	
535	4-(4'-CH ₃ SC ₆ H ₄)	0	1	
536	4-(4'-CF ₃ C ₆ H ₄)	0	1	
537	4-F	0	0	

表18の脚注

- (a) ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 8.45-8.35(m, 2H), 6.85-6.8(m, 1H), 4.1(d, 2H, J=7), 3.05(br d, 2H, J=10), 2.2(d, 2H, J=7), 2.0-1.7(m, 5H), 1.45-1.3(m, 2H), 0.9-0.75(m, 2H), 0.1-0.0(m, 2H)。
- (b) 元素分析値: 計算値(C₁₄H₁₅N₂O・1.3 H₂Oとして): C. 57.05, H. 7.62, N. 14.26, Cl. 15.64; 実測値: C. 56.18, 56.34, H. 7.51, 7.65, N. 13.95, 14.05, Cl. 15.05, 15.25。
- (c) ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 8.05-8.0(m, 1H), 7.5-7.35(m, 1H), 6.8-6.7(m, 1H), 6.65-6.55(m, 1H), 4.05(d, 2H, J=7), 3.05(br d, 2H, J=10), 2.2(d, 2H, J=7), 1.9(br t, 2H, J=9), 1.8-1.6(m, 3H), 1.5-1.3(m, 2H), 0.9-0.7(m, 1H), 0.5-0.35(m, 2H), 0.1-0.0(m, 2H); MS: 246。
- (d) 元素分析値: 計算値(C₁₅H₁₅N₂O・1.5 H₂Oとして): C. 56.52, H. 7.43, N. 8.78, Cl. 16.68; 実測値: C. 56.37, 56.18, H. 7.77, 7.76, N. 8.61, 8.44, Cl. 19.76, 19.66。

実施例 542

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-シアノフェニル)-2'-オキソエチル)ピペリジン

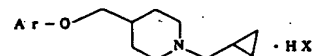
N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中におけるシアン化ナトリウム(4.9g、100ミリモル)および1-(シクロ

表17の脚注

- (a) 元素分析値: 計算値(C₁₄H₁₅N₂Oとして): C. 78.30, H. 8.06, N. 4.15; 実測値: C. 78.20, H. 8.12, N. 4.04。
- (b) 元素分析値: 計算値(C₁₅H₁₅FN₂Oとして): C. 77.84, H. 7.72, N. 4.13, F. 5.60; 実測値: C. 77.71, 77.71, H. 7.78, 7.78, N. 3.93, 3.93, F. 3.77, 3.60。
- (c) 元素分析値: 計算値(C₁₅H₁₅N₂O・0.5H₂Oとして): C. 76.62, H. 8.39, N. 3.88; 実測値: C. 76.83, 76.86, H. 8.20, 8.17, N. 3.60, 3.58。

下記表18に記載の化合物は、適当な出発物質を用いて実施例508または410に記載の手法によって製造することができる。

表 18



実施例	Ar	HX	融点(℃)
538	2-ピリミジル		(a)
539	2-ピリミジル	HC#	151~152(b)
540	2-ピリミジル		(c)
541	2-ピリミジル	HC#	176~178(d)

プロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキソエチル)ピペリジン(実施例434、1.0g、3.6ミリモル)の混合物を120℃で26時間攪拌した。過剰の溶媒を真空蒸留し、残留物を水中に溶解しついで酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥しついで濾過した。溶媒を真空中で除去して油状物を得た。

カラムクロマトグラフィー(CHCl₃: MeOH 9:1)にかけて生成物を固形物(0.68g、67%収率)として得た。融点 107~108℃; 元素分析値: 計算値(C₁₅H₁₅N₂O・0.25 H₂Oとして): C. 75.38, H. 7.90, N. 9.76; 実測値: C. 75.13, 74.97, H. 7.87, 7.96, N. 9.65, 9.52。

実施例 543

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-アミノフェニル)-2'-オキソエチル)ピペリジン

実施例542の操作に従って、ナトリウムアジド(6.5g、100ミリモル)を実施例434の生成物(1.0g、3.6ミリモル)と反応させて標記化合物を固形物(0.35g)として得た。融点 140~146℃(分解); MS: 272; 元素分析値: 計算値(C₁₇H₁₅N₃O・0.75H₂Oとして): C. 71.42, H. 8.99, N. 9.80; 実測値: C. 71.06, 71.03, H. 8.58, 8.54, N. 9.98, 9.99。

実施例 544

1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-メチルスルホニルフェノキシメチル)ピペリジン

1 N NaOH溶液(10 ml)および(シクロプロピルメチル)-4-(4'-メチルチオフェン)キシメチル)ピペリジン塩酸塩(実施例420、0.5 g 、1.5ミリモル)の混合物を15分間攪拌しついで酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥しそして濾過した。溶媒を真空中で除去した。残留物を、メタノール(10 ml)と水(10 ml)との混合物中に取り入れた。過ヨウ素酸ナトリウム(2.13 g 、10ミリモル)を加え、得られた懸濁液を22時間攪拌した。反応混合物を水250 ml で希釈し、1 N NaOH溶液で塩基性にしついで酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥しついで濾過した。溶媒を真空中で除去した。

残留物をカラムクロマトグラフィー(CHC₆₀:MeOH 9:1)にかけて標記化合物の固形物(0.29g)を得た。融点:134~135℃; ¹H-NMR(CDC₃, 300 MHz): 7.85(d, 2H, J=8), 7.0(d, 2H, J=8), 3.9(d, 2H, J=7), 3.15(br d, 2H, J=10), 3.05(s, 3H), 2.3(d, 2H, J=7), 2.1(br t, 2H, J=7), 1.95-1.8(m, 3H), 1.6-1.4(m, 2H), 0.95-0.85(m, 1H), 0.6-0.5(m, 2H), 0.2-0.1(m, 2H); HRMS: 計算値(C₁₇H₂₃NO₅Sとして): 323.1555; 実測値: 323.1554。

実施例 545および546

1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (4' - フルオロフェ
ニル - スルホニルメチル)ピペリジン(実施例545) およ
び 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (4' - フルオロフ
エニル - スルフィニルメチル)ピペリジン(実施例546)

2H, J=7.2), 7.25(dd, 2H, J=8.2), 3.1(br t, 2H, J=9),
2.85(dd, 1H, J=10.2), 2.5(dd, 1H, J=10.8), 2.4-2.2(m,
2H), 2.15-1.9(m, 5H), 1.8-1.7(m, 1H), 1.55-1.4(m, 2H),
0.9-0.8(m, 1H), 0.6-0.45(m, 2H), 0.15-0.05(m, 2H);
HRMS: 計算値(C₁₆H₂₂FNOSとして): 295.1406; 実測値:
295.1409。

实施例 547

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-フェニル-2'-ヒドロキシメチル)ピペリジン

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキソエチル)ピペリジン(実施例429、1.0g、3.6ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(10ml)と混合した。フェニルマグネシウムブロマイドをエーテル中に溶解した溶液(3.0M、3ml、9ミリモル)を攪拌下に加えた。反応混合物を24時間攪拌し、飽和 $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ 溶液上に注ぎついで酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥しついで濾過した。溶媒を真空中で除去した。エーテル-ヘキサン(1:9)で摩砕し次に濾過して標記化合物の固形物を得、それを真空中で乾燥した。融点 115~116°C; 元素分析値: 計算値($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}$ として): C, 77.36, H, 7.90, N, 3.92, F, 5.32; 実測値: C, 77.47, 77.41, H, 8.00, 7.92, N, 3.42, 3.52, F, 5.09。

實施例 548

1-(シクロプロピル)-4-(4'-フルオロフェニルチオメチル)ピペリン臭化水素塩(実施例509、1.0g)を1N NaOH溶液(50ml)で処理し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥しついで濾過した。溶媒を真空中で除去した。

残留物をメタノール(30ml)および水(30ml)中において過ヨウ素酸ナトリウム(7.7g、36ミリモル)と21.5時間反応させた。反応混合物を水(500ml)で希釈し、1N NaOH溶液で塩基性にしつつ酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥しそして濾過した。溶媒を真空中で除去した。

カラムクロマトグラフィー(CHCl_3 : MeOH 9:1)にかけて下記の2種の生成物が得られた。

(1) (シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロフェニルスルホニルメチル)ピペリジン(実施例545)($R_f=0.3$ 、367mg): 融点 73℃: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 7.95(dd, 2H, J=7.2), 7.25(dd, 2H, J=8.2), 3.1-2.95(m, 2H), 3.05(d, 2H, J=7), 2.25(d, 2H, J=7), 2.1-1.85(m, 4H), 1.55-1.4(m, 2H), 0.9-0.8(m, 1H), 0.55-0.45(m, 2H), 0.15-0.05(m, 2H); 元素分析値: 計算値($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{S}$ として): C, 61.71, H, 7.12, N, 4.49, F, 6.10, S, 10.30; 実測値: C, 61.57, H, 7.26, N, 9.39, F, 6.40, S, 10.36.

(2) 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-フルオロフェニルスルフィニルメチル)ピペリジン(実施例546、 $R_f=0.17$, 90mg): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 7.65(dd,

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2',2'-ビス(4'-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン

実施例 547 に記載の操作に従って、実施例 429 の化合物 (1.0g、3.6ミリモル) をテトラヒドロフラン中における 4-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの溶液 (1.0M、9ml、9ミリモル) と反応させて標記化合物の固形物 (1.1g) を得た。融点 119~121℃；元素分析値：計算値 ($C_{22}H_{27}F_2NO \cdot 0.5H_2O$ として)：C. 72.60, 8.7.41, N. 3.68, F. 9.99；実測値：C. 72.89, 72.84, H. 7.14, 7.21, N. 3.29, 3.24, F. 9.82, 9.67。

实施例 549

1-(シクロプロピルメチル)-4-(2'-(4'-フルオロフェニル)-2'-オキソ-1'-ベンジルエチル)ピペリジン

実施例429の化合物(1.0g、3.6ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(25ml)中に溶解した溶液を0℃で攪拌した。ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドをテトラヒドロフラン中に溶解した溶液(1M、4ml、4ミリモル)を加え、40分間攪拌を続けた。ベンジクロライド(0.51g、0.46ml、4ミリモル)を加え、反応混合物を還流温度に加熱しついで23時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水上に注入し、1N NaOH溶液で塩基性にしついで酢酸エチルで3回抽出した。合一した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しついで真空中で

濃縮した。カラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH 9:1)にかけて標記化合物(45mg)の黄色油状物を得た。¹H-NMR(CDCl₃, 200 MHz): 7.7(dd, 2H, J=8.6), 7.2-7.0(m, 5H), 7.0(t, 2H, J=8), 3.65-3.55(m, 1H), 3.2-2.9(m, 4H), 2.25(d, 2H, J=7), 2.0-1.7(m, 4H), 1.65-1.4(m, 3H), 0.9-0.75(m, 1H), 0.55-0.45(m, 2H), 0.15-0.05(m, 2H); HRMS: 計算値(C₂₄H₂₈FN₂Oとして): 365.2155; 実測値: 365.2156。

実施例 550

1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-(5'-テトラゾリル)-フェノキシメチル)ピペリジン

1-(シクロプロピルメチル)-4-(4'-シアノフェノキシ)メチルピペリジン(実施例515, 0.75g, 2.8ミリモル)、ナトリウムアジド(0.2g, 3ミリモル)、塩化アンモニウム(0.15g, 3ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を100~120℃で23時間攪拌した。過剰の溶媒を真空蒸留し、残留物を水中に懸濁した。濃塩化水素溶液をpHが1になるまで加えた。形成する固形物を濾過し、水洗しついで真空乾燥した。標記化合物(100g)は以下の分析データを有した。¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): 7.9(d, 2H, J=7), 7.0(d, 2H, J=7), 3.95(d, 2H, J=6), 3.45(br d, 2H, J=9), 2.9-2.75(m, 3H), 2.1-1.9(m, 3H), 1.7-1.5(m, 2H), 1.1-1.0(m, 1H), 0.7-0.6(m, 2H), 0.45-0.3(m, 2H); MS: 313。

実施例 551

実施例 552

1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(4'-メチルチオフェニル)ベンゼン

実施例551に記載の操作を用いて、4-ブロモチオアニソール(2.03g, 10ミリモル)を標記化合物の固形物(0.51g)に変換した。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 7.5(d, 2H, J=8), 7.45(d, 2H, J=8), 6.9(d, 2H, J=8), 6.7(d, 2H, J=8), 2.5(s, 3H), 1.0(s, 9H), 0.2(s, 6H)。この生成物もまたトリフェニルホスフィンおよび出発プロマイドの不純物を含有していた。

実施例 553

1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(4'-フルオロフェニル)ベンゼン

実施例551に記載の操作を用いて、4-ブロモフルオロベンゼン(1.75g, 10ミリモル)を反応させて標記化合物(2.94g)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 7.5(dd, 2H, J=8.6), 7.4(d, 2H, J=8), 7.1(br t, 2H, J=8), 6.9(d, 2H, J=8), 6.7(d, 2H, J=8), 1.0(s, 9H), 0.25(s, 6H)。この生成物はトリフェニルホスフィンおよび出発物質シリルエーテルの不純物を含有していた。

実施例 554

エチル-4-(4'-フルオロフェニル)ベンゾエート

実施例551の操作を用いて、4-ブロモフルオロベンゼン(1.75g, 10ミリモル)を金属化し次にエチル4-ブロモベンゾエート(2.28g, 10ミリモル)と結合させ、そ

1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(4'-メチルチオフェニル)ベンゼン

窒素雰囲気下、4-ブロモアニソール(1.87g, 10ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(20ml)中に溶解した溶液を攪拌しながら-78℃に冷却した。ペンタン中における*t*-ブチルリチウムの溶液(1.7M, 11.8ml, 20ミリモル)を滴加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。新しく溶融した塩化亜鉛(2.04g, 15ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(20ml)中に溶解した溶液を加え、反応混合物を20分かけて-20℃に加熱し次に-78℃に冷却した。1-ブロモ-4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシベンゼン(2.86g, 10ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(10ml)中に溶解した溶液を加え、次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.15g, 1ミリモル)を加えた。反応物を50℃に加熱し、21時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎついで酢酸エチルで3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しついで真空中で除去して粗生成物を得た。

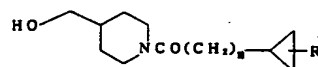
最初に酢酸エチル-ヘキサン(1:9)次にヘキサンでカラムクロマトグラフィー処理を行って標記化合物の固形物(2.2g)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 7.45(d, 2H, J=8), 7.4(d, 2H, J=8), 6.95(d, 2H, J=8), 6.9(d, 2H, J=8), 3.85(s, 3H), 1.0(s, 9H), 0.25(s, 6H)。

生成物は依然として痕跡量のトリフェニルホスフィンおよび出発シリルエーテルの不純物を含有していた。

の後クロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン(1:9))にかけて標記化合物(0.7g)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 8.1(d, 2H, J=8), 7.65-7.5(m, 4H), 7.15(t, 2H, J=8), 4.4(q, 2H, J=7), 1.4(t, 3H, J=7); MS: 244。

実施例555~557は実施例1Aに記載の手法によって製造した(表19)。

表 19



実施例	R	m	融点(℃)
555	2-CH ₃	0	145~150(0.5 mm Hg)(a)
556	2,2-Cl ₂ -1-CH ₃	0	(b)
557	H	1	145~150(0.2 mm Hg)(c)

表19の脚注

(a) ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 4.7-4.5(m, 1H), 4.3-4.1(m, 1H), 3.6-3.4(m, 2H), 3.1(br t, 1H, J=7), 2.6(br t, 1H, J=7), 2.0-1.6(m, 5H), 1.5-1.0(m, 4H), 1.1(d, 3H, J=7), 0.65-0.55(m, 1H); MS: 197。

(b) 融点105~107℃; ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 4.6(br t, 1H, J=7), 3.95(br t, 1H, J=7), 3.6-3.5(m, 2H), 3.25(m, 1H), 2.8-2.6(m, 1H), 2.1-1.7(m, 6H), 1.55(d,

3H, J=7), 1.5-1.1 (m, 2H); 3.55-3.45 (br d, 1H, J=10), 3.9 (br d, 1H, J=10), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.65-2.5 (m, 1H), 2.3 (d, 2H, J=7), 2.0-1.6 (m, 4H), 1.3-1.0 (m, 4H).

有用性

本発明化合物およびそれらの製薬的に許容しうる塩は向精神性を有し、特に標準のドーパミンレセプターアンタゴニスト抗精神病剤に典型的な運動疾患副作用を欠くと同時に、選択的シグマレセプターアンタゴニストとして持続性の良好な抗精神病剤を有する。これらの化合物はまた、ある種の精神異常作用発動薬例えばフェンシクリジン(PCP)に対する解毒剤として並びに抗運動異常症剤(antidyskinetic agent)として有用であることもある。

インビトロ

シグマレセプター結合検定

雄ハートレー(Hartley)モルモット(250~300g, Charles River社製)を断頭により犠牲にした。脳膜をTanの手法(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 6703~6707, 1983)により調製した。全脳をブリンクマンポリトロン(Brinkmann Polytron)(setting 8)を含む氷冷した0.34 Mスクロース10容量(重量/容量)中でホモジネートにした(20秒)。ホモジネートを920×gで10分間遠心分離した。上澄みを47,000×gで20分間遠心分離した。得られ

中において非標識薬物および0.15nM (³H)スビペロンとともにインキュベートした。非特異的結合は100nM (+)-ブタクラモルの存在下で測定した。37℃で15分インキュベートした後に、試料を氷の圧力の下でWhatman GF/Cガラスフィルターにより迅速に濾過し次に氷冷した結合用バッファー(5ml)で3回洗浄した。

IC₅₀をログ-ロジットプロットから計算した。見かけ上のK_iは式すなわちK_i=IC₅₀/[1+(L/K_d)](4)(ここでLは放射性配位子の濃度でありそしてK_dはその解離定数である)から計算された。データは後記表Iに示されているとおりである。

表Iに記載のデータは、代表的な抗精神病薬のハロペリドールがシグマおよびドーパミンの両レセプターに対して強力な結合親和力を有することを示している。ハロペリドールのこの結合プロフィールは、ドーパミンレセプターのアンタゴニストにより生じられる治療活性並びに運動副作用を示している。逆に、表Iに示された本発明の各実施例はドーパミンレセプターへの結合はなくて、シグマレセプターに対して強力かつ選択的な結合親和力を有することを指摘している。従ってこれらの化合物は、ハロペリドール並びにドーパミンレセプターアンタゴニストであるその他の代表的な抗精神病剤によって生じられる症状に典型である離体外路症状をもたらすことはないと思われる。

インビボ

た膜ペレットを50mM Tris HCl(pH7.4)10容量(原重量/容量)中に再懸濁し、37℃で45分間インキュベートして結合した内因性配位子を分解ないし解離させた。次に膜を47,000×gで20分間遠心分離しついで50mM Tris HCl中に再懸濁した(脳1つ当たり50ml)。

膜調製物の0.5mlアリコートに50mM Tris HCl(pH7.4)中で非標識薬物、1nM (+)-(³H)SKF 10,047とともに最終容量1mlにしてインキュベートした。非特異的結合を10μM (+)-SKF 10,047の存在下で測定した。(+)-(³H)SKF 10,047に関する見かけ上の解離定数(K_d)は50nMである。室温で45分インキュベートした後に、試料を氷の圧力の下でワットマン(Whatman)GF/Cガラスフィルターにより迅速に濾過し次に氷冷Trisバッファー(5ml)で3回洗浄した。

IC₅₀をログ-ロジット(log-logit)プロットから計算した。見かけ上のK_iは式すなわちK_i=IC₅₀/[1+(L/K_d)](4)(ここでLは放射性配位子の濃度でありそしてK_dはその解離定数である)から計算された。データは後記表Iに示されているとおりである。

ドーパミンレセプター結合

膜は、シグマレセプター結合について記載の手法によりモルモット脳条体から調製した。次にこれらの膜を50mM Tris HCl中に再懸濁した(脳1つ当たり9ml)。

膜調製物の0.5mlアリコートに50mM Tris HCl、120mM NaClおよび1mM MgCl₂を含有する1mlの最終容量(pH7.7)

マウスにおける隔離で惹起される攻撃性

これはYen氏等(Art. Int. Pharmacodyn. 123: 179~185, 1959)およびJanssen氏等(J. Pharmacol. Exp. Ther. 129: 471~475, 1960)の手法の変法である。雄Balb/cマウス(Charles River社製)を用いた。プラスチック製ケージ(11.5×5.75×6インチ)中に2週間隔離後、正常な、グループ収容されたマウスを該隔離集団とともに最高3分間ケージ中に入れることにより各マウスを攻撃性に関して選択した。侵入者を一貫して攻撃することができない隔離されたマウスはコロニーから排除した。

薬物試験は、隔離されたマウスを供試薬物または標準物質で処理することにより実施した。供試薬物の経口投与の15分後に、1匹の隔離されたマウスをホームケージから取り出し、次いで別の隔離集団のホームケージ中に入れた。得点は各対に対してのイエス(yes)またはノー(no)応答であった。1回の攻撃には最高3分が割り当てられ、その対は攻撃直後に分離した。ホームケージおよび侵入者マウスの選択は各試験について無作為に行った。各マウスを1週に2回処理しついで試験し、その際各処置の間に少なくとも2日の洗浄を行った。

後記表IIに示されるように、ハロペリドールおよび実施例1、228、409、493および494の全ては、隔離で惹起される攻撃行動の阻害に強力な活性を有し、向精神活性を示す。

ラットにおけるPCPでの惹起による回転行動

体重190~290gの雄Sprague-Dawleyラット(CD/CR、Charles River社製)を手術用に飼育した。非アドレナリン産生ニューロンを回還するために、手術の30分前にラットの腹腔内にイミプラミン25mg/kgを注射した。ラットに1:1.2比のキシラジン(Xylazine):ケタミン(Ketamine)の混合物を体重100g当たり0.1mlで筋肉内投与して麻酔をかけた。Ringers-Wydate(100:0.01)溶液を投与して脱水を防止した。ドーパミンは右線状体中において、右大脳半球の黒質中に神経毒6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)を注入することにより溜めさせた。窒素で脱酸素化した0.04%アスコルビン酸溶液5ml中に6-OHDA 5mgを溶解した。6-OHDA溶液5mlを26ゲージ針を通して黒質中に5分かけて注入した。定位の注入座標はブレグマ後方(posterior to bregma)-2.5mm、矢状縫合中央の右(right of midsagittal suture)-2.1mmおよび+5.0mmに切歯棒セット(incisor bar set)を有する頭骨表面下(below the skull surface)-8.6mmであった。手術後それらを、ALPBA-ドリベッティング(ALPBA-dribe-dding)のあるケージ(45.0長さ×20.0高さ×26.0幅)当たり4匹収容し、プロラブ(Pro-Lab)げっ歯動物用食物および脱イオン水を任意に摂取させながら10日かけて回復させた。回復後、ウッドクリップ(wood clip)を除外し、吊り下げたケージ中に各ラットを個々に収容し、それらを体重が375gを越えないような制限された規定食を取らせた。常にそれらは動物保護施設中において12-12時

間明/暗サイクル(6:00点灯し、18:00時に消灯)下に収容された。

回転速度および方向はCoulbourn Instruments Rotametryモニターで測定した。時計回りの回転および時計回りと反対の回転は30分および60分間隔で記録した。各ラットをD-アンフェタミンSO、3.0mg/kgおよびPCP HCl 2.0mg/kgのそれぞれを皮下(s.c.)注射することにより生じられる回転活性を試験して、正しい病変位置調べた。これらの薬物を以下の順序で投与した。試験の30秒前にアンフェタミンを投与した。7日後に、試験の30秒前にPCP30をラットに注射した。1分当たり2.5以上の回転からなる同側性回転速度を有するラットだけをその後の試験で使用した。

メトセル(Methocel®)または供試薬物を試験の20分前に経口的に(p.o.)投与した。フェンシクリジン(1.5mg/kg)を試験の直前に皮下投与した。

データを分散統計試験分析で分析し、供試薬物の各用量の、対照に対する個々の比較をダンネット多範囲テスト(Quinnett's multiple range test)を用いて行った。ED₅₀は対照値の百分率を用いたLitchfield and Wilcoxonテストで計算した。データは表IIIに示すとおりである。

カタレプシーの誘発

これはCostall氏およびNaylor氏の手法(Psychopharmacologia(Berl.), 43, 69~74, 1975)の変法である。体

重250~300gの雄CDラット(Charles River社製)を経口的に供試薬物および標準物質で処置し、次に処置の30分、60分および90分後にカタレプシーの存在を試験した。カタレプシーを試験するには、各ラットの前肢を10cm高さの鉄棒上に置く。カタレプシーの強度は、動物が両前肢をテーブルに移すのに要する時間の長さによって測定される。20秒の時間が最大カタレプシーとみなされる。データは表IIIに示すとおりである。

表IIIに示されるように、ハロペリドールおよび実施例494の両者は、ラットにおいて強力な幻覚剤PCPで惹起される回転行動を抑制する強力な活性を有し、精神病治療への有用性を証明している。離体外路症状のためのモデルであるカタレプシーにおいて、ハロペリドールはカタレプシーを生起させるのに極めて強力であり、これは臨床でのハロペリドールの副作用プロファイルに十分一致する。逆に、実施例494はカタレプシーを生起させず、これは離体外路症状および運動性ジスキネジアに対するポテンシャルが極めて小さいことを示唆している。

表 I

実施例	レセプター結合親和力	
	シグマ	(D-2)
ハロペリドール	+++	+++
1	+++	-
230	+++	-
233	++	-
234	+++	-
240	++	-
411	+++	-
412	+++	-
413	++	-
418	+++	-
435	+++	-
442	++	-
504	+++	-
505	++	-
506	++	-
544	++	-
539	+	-
541	++	-
542	+++	-
543	+	-
547	+++	-
548	+++	+
545	+	-
546	+++	-
549	+	-
420	+++	-
421	+++	-

表 IIInternational Publication No. PCT/US90/04850

from BET/1A/219 received March 1992

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 3

識別

庁内整理番号

C 07 D 211/24
 211/26
 211/32
 211/46
 401/06
 401/12
 401/14

9165-4C
 9165-4C
 9165-4C
 9165-4C
 8829-4C
 8829-4C
 8829-4C

優先権主張 ⑥1990年8月20日⑦米国(US)⑧570,199

⑨発明者 ジリガン, ボール・ジョゼフ アメリカ合衆国デラウェア州 19703. クレイモント. モントクレ
 アドライブ773
 ⑩発明者 タム, サング・ウィリアム アメリカ合衆国デラウェア州 19707. ホツケシン. ステラドライ
 ブ443